Aurel IVAN

TRATAT DE EPIDEMIOLOGIE A BOLILOR TRANSMISIBILE

Editura POLIROM

Sub redacţia
Prof.univ.dr. Aurel Ivan

TRATAT DE EPIDEMIOLOGIE A BOLILOR TRANSMISIBILE





Polirom
2002



Edited by
AUREL IVAN
Professor of Epidemiology
„Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

TEXTBOOK OF EPIDEMIOLOGY OF TRANSMISSIBLE DISEASES

Cuprins

Contents

Chapter XXII – Diseases with Epidemiological, Clinical and Etiological Features in Course of Elucidation............778

Lista autorilor

Aurel Ivan – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iaşi

Constantin Ciufecu – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „C. Davilla", Bucureşti

Monica Sabău – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, profesor, U.M.F., Târgu-Mureş

Ioan Stelian Bocşan – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „I. Haţieganu", Cluj-Napoca

Viorel Prisacari – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „N. Testemiţanu", Chişinău, Republica Moldova

Mariana Luca – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iaşi

Mircea Covic – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iaşi

Mihai Nechifor – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iaşi

Doina Azoicăi – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, conferenţiar, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iaşi

Luminiţa Smaranda Iancu – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, conferenţiar, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iaşi

Amanda Rădulescu – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, conferenţiar, U.M.F. „I. Haţieganu", Cluj-Napoca

Mircea Ioan Popa – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, conferenţiar, U.M.F. „C. Davilla", Bucureşti

Georgeta Zanoschi – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, şef lucrări, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iaşi

Irina Brumboiu – doctorand, medic primar, şef lucrări, U.M.F. „I. Haţieganu", Cluj-Napoca

Maria Liliana Iliescu – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, asistent universitar, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iaşi

Elvira Sînziana Ciufecu – doctor în ştiinţe medicale, medic primar, Institutul „I.C. Cantacuzino", Bucureşti

Lista autorilor

Aurel Ivan – doctor în științe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iași

Constantin Ciufecu – doctor în științe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „C. Davila", București

Monica Sabău – doctor în științe medicale, medic primar, profesor, U.M.F., Târgu-Mureș

Ioan Ștefan Bocșan – doctor în științe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „I. Hațieganu", Cluj-Napoca

Viorel Prisacari – doctor în științe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „N. Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Mariana Luca – doctor în științe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iași

Mircea Covic – doctor în științe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iași

Mihai Nechifor – doctor în științe medicale, medic primar, profesor, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iași

Doina Azoicăi – doctor în științe medicale, medic primar, conferențiar, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iași

Luminița Smaranda Iancu – doctor în științe medicale, medic primar, conferențiar, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iași

Amanda Rădulescu – doctor în științe medicale, medic primar, conferențiar, U.M.F. „I. Hațieganu", Cluj-Napoca

Mircea Ioan Popa – doctor în științe medicale, medic primar, conferențiar, U.M.F. „C. Davila", București

Georgeta Zanoschi – doctor în științe medicale, medic primar, șef lucrări, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iași

Irina Brumboiu – doctorand, medic primar, șef lucrări, U.M.F. „I. Hațieganu", Cluj-Napoca

Maria Liliana Iliescu – doctor în științe medicale, medic primar, asistent universitar, U.M.F. „Gr.T. Popa", Iași

Elvira Sorina Ciufecu – doctor în științe medicale, medic primar, Institutul „I.C. Cantacuzino", București

Prefață

Realizarea unei cărţi constituie, întotdeauna, un mare câştig, un succes, o satisfacţie a împlinirii unei datorii faţă de înaintaşi şi faţă de cei care urmează să se formeze, să se perfecţioneze într-un domeniu al ştiinţei şi tehnicii.

Numeroşi sunt cei care, prin scrierile lor, au transmis urmaşilor informaţii ce au reprezentat paşi spre un anume viitor. Au fost între aceştia Hipocrat, Yenner, Pasteur şi numeroşii lor discipoli, savanţi între savanţi, sau, pentru români, Davilla, Babeş, Cantacuzino, Levaditi, Ciucă, Nicolau şi alte nume ilustre din Principate şi apoi din toate colţurile României.

Şi Moldova, cu cetatea sa ştiinţifică, Iaşiul, s-a înscris în istoria medicinei cu atâţia iluştri savanţi. Printre aceştia, rămâne veşnic în amintirea şi recunoştinţa noastră cel ce a fost Prof.dr.doc. Grigore Teodorovici care, de pe o poziţie multidisciplinară, a ridicat prestigiul Epidemiologiei româneşti prin numeroase scrieri, între care şi *Epidemiologia bolilor transmisibile*, publicată la Editura Medicală, Bucureşti, în 1978, lucrare ce poate fi considerată, în fapt, drept primul *Tratat de epidemiologie* din România.

După 24 de ani, se impunea ca o necesitate elaborarea unui *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, realizat colaborativ, cu profesori şi alţi specialişti de înalt prestigiu, reuşindu-se astfel a se sintetiza orientările şcolilor de Epidemiologie din centrele universitare medicale tradiţionale.

Acest tratat care, în 22 de capitole, cuprinde cele mai importante date ce privesc atât Epidemiologia generală, cât şi cea specială, prezintă, alături de ce este clasic, noile informaţii care s-au acumulat în ultimele decenii în acest domeniu, evidenţiind profundele schimbări din ecosistemul uman global, şi care pot explica, cel puţin în parte, cauzele emergenţei şi reemergenţei unor boli infecţioase şi parazitare ce constituie o ameninţare pentru sănătatea şi viaţa omului contemporan şi ale generaţiilor viitoare.

Aurel Ivan

Partea I

EPIDEMIOLOGIE GENERALĂ

Capitolul I

Medicina preventivă

Aurel Ivan

„Este mai uşor (şi mai ieftin – n.n.) să previi o boală decât să o tratezi” – Hipocrat
„Nu este medicină adevărată decât aceea care elimină cauzele bolilor” – Hipocrat
„A trata este bine, a preveni este minunat” – Parisot

Definiţie

Medicina preventivă reprezintă unul dintre cele două domenii specializate ale practicii medicale, incluzând discipline distincte cu adresabilitate pentru grupuri populaţionale definite, cu activitate având ca scop promovarea şi menţinerea sănătăţii şi a stării de bine, prevenirea îmbolnăvirilor, a incapacităţii şi a decesului prematur.

Istoric

Apariţia hominizilor, în urmă cu peste 10 milioane de ani, şi a primului reprezentant al genului *Homo*, acum 4 milioane de ani, reprezintă şi începuturile preocupărilor conştiente privind evitarea acţiunii unor factori agresionali pentru sănătate şi viaţă (6, 18, 35). Dintotdeauna, omul a fost confruntat cu necesitatea de a înlătura sau atenua agresiunile provenite din mediul înconjurător, generatoare de suferinţe fizice, psihice sau de moarte. În cadrul relaţiilor sale tot mai diferite cu mediul natural, omul primitiv a observat accidental şi a înţeles instinctual că, în anumite condiţii, aerul, apa, solul, alimentele, plantele şi animalele şi unele manifestări ale naturii pot fi folositoare sau dăunătoare pentru sănătate şi chiar pentru viaţă. Observaţia accidentală şi instinctuală a permis omului primitiv să realizeze „primele asocieri de cauzalitate” şi, pe această bază, să apară unele preocupări de prevenţie, de protecţie a sănătăţii, să contureze „medicina prevenţională”, care s-a dezvoltat milenii de-a rândul şi care, treptat, s-a asociat preocupărilor de „vindecare” a unor boli şi infirmităţi, conturându-se „medicina omului bolnav”. Cu multe milenii în urmă, medicina empirică, predominant prevenţională, a omului sănătos a evoluat alături de preocupările „medicinei omului bolnav”, completându-se reciproc. Astfel, „cauterizarea” unor plăgi cu piatra fierbinte avea atât efect hemostatic, cât şi antiseptic, iar utilizarea unor „preparate” de origine vegetală, animală, minerală sau telurică, cu administrare orală sau parenterală, ca şi a fumigaţiilor, avea atât efecte „profilactice”, cât şi „terapeutice”.

Pe măsură ce relaţiile interumane şi cele ale omului cu natura au devenit tot mai complexe, s-au diversificat şi factorii agresionali pentru sănătate, rezultând o patologie tot mai gravă, atât infecţioasă, cât şi neinfecţioasă, sănătatea şi viaţa fiind expuse unor riscuri tot mai greu de explicat. În aceste condiţii, omul primitiv a fost nevoit să apeleze la forţe supranaturale care, în funcţie de conjunctura „epidemiologică”, erau fie protectoare ale sănătăţii şi vieţii („sanogene”), fie dăunătoare („nesanogene”). Astfel, atât pentru prevenţia, combaterea, cât şi pentru tratarea bolilor, se foloseau practici mistice, magice, fanteziste. Cu toate acestea, în Egiptul antic, deşi existau zei „specializaţi” şi în prevenţia unor infecţii grave, cum erau cele puerperale, antisepsia plăgilor se realiza prin cauterizare termică sau cu ajutorul unor pulberi telurice, cu o anumită compoziţie minerală. Contagiozitatea unor boli cu exantem, a poliomielitei, holerei, pestei, variolei, leprei, gripei ş.a. era stăvilită prin măsuri de izolare precum cele impuse, între alţii, şi de faraonul Menoptah I, care a şi creat primele „izolatoare” pentru leproşi. Prevenţia malariei se realiza cu ajutorul unor turnuri înalte de la casele egiptenilor, menţionate şi de Herodot, unde nu puteau ajunge ţânţarii care produceau masive invazii în perioada de după revărsarea Nilului. Prevenţia tuturor bolilor transmisibile şi netransmisibile beneficia, la egipteni, de preţuirea acordată igienei individuale şi colective şi salubrizării aşezărilor, şantierelor sau locurilor de campare militară.

În medicina *babiloniană*, *asiriană* şi *mesopotamiană*, prevenţia bolilor beneficia de aportul unor practici de igienă şi „antiepidemice” care sunt menţionate în „bibliotecile” de tablete din lut ars din mileniul II-I î.Hr., ca şi în renumitul *Cod al lui Hammurabi*. Scrierile despre medicina *Iranului antic* remarcă practicarea unor măsuri de igienă individuală, colectivă şi a mediului înconjurător, care era deseori contaminat prin depunerea cadavrelor morţilor în construcţii înalte special amenajate pentru „hrana păsărilor”. Medicina practicată în *Palestina antică* promova şi preţuia, în mod deosebit, măsurile de prevenţie a bolilor. „Cărţile sfinte” stipulau ca obligatorii numeroase reguli de igienă şi epidemiologice. Între acestea, un loc principal îl ocupă baia frecventă, schimbarea hainelor, circumcizia, îngroparea morţilor, igiena naşterii şi leuziei ş.a. Izolarea bolnavilor şi suspecţilor era obligatorie, iar în cazul unor boli considerate deosebit de periculoase, cum sunt lepra, holera, pesta şi variola, aceasta se realiza cu mare severitate şi în afara aşezărilor umane. Cu câteva milenii î.Hr., *medicina prevenţională chineză* a cunoscut o dezvoltare deosebită, bazându-se pe respectarea riguroasă a igienizării vieţii omului. Chinezii au fost primii care au aplicat „variolizarea” prin pulverizarea intranazală a crustelor rezultate în cursul evoluţiei exantemului variolos. Cu toate că în *India antică* se considera că protecţia sănătăţii rezultă din menţinerea unui echilibru între aer, secreţii şi bilă („homeostazia”), măsurile de prevenţie a bolilor transmisibile (variola, lepra, icterul ş.a.) şi netransmisibile (reumatismul, pelagra, diabetul ş.a.) erau larg practicate. Pentru „antisepsia” plăgilor se utilizau soluţii pe bază de sulf, mercur, petrol, sare ş.a.

sau se practica termocauterizarea. O seamă de legi transmise sub formă de prescripţii religioase imprimau reguli de igienă şi „epidemiologie" precum: spălarea dinţilor, baia corporală, schimbarea lenjeriei ş.a.; de salubrizare colectivă a locuinţelor şi localităţilor: aprovizionarea cu apă, îndepărtarea reziduurilor sau recomandări pentru excluderea din alimentaţie a unor produse animale sau vegetale.

În cadrul dezvoltării generale a ştiinţelor, medicina în *Grecia antică* se dezvoltă armonios, atât în direcţia omului sănătos, cât şi a celui bolnav. La greci, sănătatea şi păstrarea ei erau situate la loc de mare cinste, incluzându-se între preocupările individului şi ale colectivităţii. Zeiţa Artemisa, ocrotitoarea sănătăţii („zeiţa *medicinei omului sănătos*" – MOS), era în „bune relaţii" cu zeul Apollon, fratele ei, care avea, de asemenea, preocupări prevenţionale („prophylax"). Fiul lui Apollon, Asclepios, îmbină „medicina omului sănătos" cu cea a *omului bolnav* – MOB. Asklepios (Esculap) a devenit zeul medicinei greceşti, iar templele sale (asklepioane) au jucat un mare rol în promovarea prevenţiei, a „medicinei omului sănătos" (odihna, nutriţia, exerciţiile fizice, apele minerale etc.), ca şi în tratarea a numeroase boli. Prin fiicele sale, Esculap va promova atât „ocrotirea sănătăţii" (Higeea), cât şi alinarea durerilor şi vindecarea bolnavilor (Epione şi Panakeia). Interesul populaţional pentru protecţia sănătăţii (MOS) şi pentru tratarea bolilor (MOB) a stimulat apariţia şi răspândirea „dispensarelor" în care medicina prevenţională şi cea terapeutică se practicau de „medici" laici. Pe lângă aceste unităţi se dezvoltau şcolile „medico-sanitare" (unele dintre acestea căpătând un mare renume: şcolile din Millet, Cnos, Cnidos). Noţiunile despre prevenţia bolilor se răspândesc mai ales de către Empedocle (490-430 î.Hr.), care considera sănătatea ca fiind rezultatul unui raport bun, echilibrat, între aer, apă, pământ şi foc, iar boala, ca urmare a perturbării acestor raporturi. Istoricul Tucidide (430 î.Hr.), în urmă cu peste 25 de secole, face constatări de „imunoepidemiologie" când, observând epidemia de pestă din Atena, a ajuns la concluzia că nimeni nu face boala de două ori şi, dacă aceasta se întâmplă, cel de al doilea atac nu este niciodată fatal. În promovarea MOS se evidenţiază de către Democrit (contemporan cu Hipocrat) rolul „educaţiei" când spune că „oamenii cer în rugăciunile lor ca zeii să le dea sănătate, dar nu ştiu că ei înşişi dispun de mijloace în acest scop". Pentru prima dată în lumea antică, medicina greacă, inspirându-se din doctrinele filozofice, a elaborat concepţii valabile şi astăzi, după care sănătatea şi bolile omului îşi au originea în natura relaţiilor sale cu mediul înconjurător (natural şi social). În acest sens, şcoala medicală din Cos priveşte organismul ca pe un tot, iar boala, ca fiind rezultatul „dezechilibrului umoral" (azi: homeostatic), în strânsă legătură cu particularităţile individului şi (rezistenţa, adaptabilitatea) interesând organismul în ansamblul său. De aceea, se recomandau între mijloacele „sanogene": eliminarea factorilor nocivi, practicarea mişcărilor, a exerciţiilor fizice, nutriţie echilibrată, evitarea abuzurilor de alimente, medicamente etc.

Ca o sinteză remarcabilă a tuturor câştigurilor de până atunci, apare şi se dezvoltă vasta operă a lui *Hipocrat* (Ins. Cos, 460-377 î.Hr.), influenţată de doctrinele filozofice ale vremii şi fructificând experienţa trecutului în lucrarea *Despre medicina veche*, a pus bazele medicinei universale. În secolul al III-lea d.Hr., renumita şcoală medicală din Alexandria a reunit operele lui Hipocrat în lucrarea *Corpus Hipocraticum*, cuprinzând 153 de scrieri în 72 de cărţi. Între acestea remarcăm pe cele având ca titlu: *Despre epidemii, Despre aer, apă şi locuri, Despre vânturi, Despre regim* (alimentar – n.n.). Deşi este considerat „părintele medicinei", Hipocrat, prin opera sa, este tot atât de bine şi „părintele medicinei preventive", medicina omului sănătos (MOS). Dictonul său: „Este mai uşor să previi decât să tratezi o boală" sintetizează obiectivul fundamental al MOS: asigurarea păstrării sănătăţii omului pe o durată cât mai lungă a existenţei sale. În numeroasele sale călătorii, Hipocrat a realizat „observaţii epidemiologice" pe baza cărora a descris manifestările sporadice, endemice şi mai ales epidemice ale unor boli transmisibile sau netransmisibile. Cu aceste ocazii, Hipocrat a stabilit „relaţii de cauzalitate" între unele boli şi anumite obiceiuri, practici şi tradiţii comportamentale privind nutriţia, igiena, activităţile fizice, factorii mediului natural ş.a.

Atât în medicina preventivă, cât şi în cea terapeutică, Hipocrat evidenţiază cauzalitatea sănătăţii şi a bolii, stabilind relaţii directe între aceste stări şi anumiţi factori ai mediului extern şi ai celui intern („umoralismul"). În lucrarea *Despre aer, apă şi locuri*, Hipocrat arată că mediul natural influenţează constituţia, temperamentul şi comportarea oamenilor sănătoşi sau a bolnavilor. După Hipocrat, ceea ce este valabil şi astăzi, receptivitatea sau nereceptivitatea la boli este dependentă de particularităţile mediului geografic, de altitudine, relief, solul uscat sau mlăştinos, calitatea apei, anotimpul ş.a. Factorii derivând din mediul înconjurător erau consideraţi cauze ale echilibrului (stării de sănătate, eucraziei) sau dezechilibrului (stării de boală, discraziei), umorilor mediului intern (homeostaziei), concepţie la fel de valoroasă şi astăzi în medicina preventivă. Hipocrat considera, pe bună dreptate, că factorii mediului înconjurător reglementează la om reactivitatea în cazul în care ar apărea riscul discraziei şi aceasta este diferită de la un individ la altul, întrucât oamenii au tipuri comportamentale variate pe care şi astăzi le ştim dependente de factori ereditari („seminţele" din care provine fiecare individ) şi de cei care acţionează în timpul vieţii. După Hipocrat, ca şi după toţi cei care i-au urmat, prevenţia bolilor, asigurarea sănătăţii populaţiilor se realizează prin cunoaşterea şi neutralizarea acţiunii factorilor discraziei, inclusiv cei moşteniţi (ereditari), şi prin promovarea acelora care asigură eucrazia (homeostazia). Ca şi astăzi, Hipocrat includea între măsurile prevenţionale sanogene: nutriţia echilibrată, apa salubră, calitatea aerului, solului, intervenţia unor factori geografici, climatici, sezonieri, meteorologici, ca şi anumite particularităţi ale practicii ocupaţionale. Astfel, în concepţia lui Hipocrat, multe epidemii se produc din pricina „miasmelor" din mlaştini, în general, provenind din ape insalubre. În baza observaţiilor „epidemiologice", Hipocrat menţiona că „atunci când un număr mare de oameni sunt pradă aceloraşi boli, cauza trebuie să fie ceea ce le este comun şi, în primul rând, aerul pe care îl respiră şi apa pe care o consumă şi care, uneori, sunt încărcate cu miasme morbide" (7).

Deşi a sintetizat tot ce se acumulase până atunci, în perioada *Romei antice*, în afară de Celsius, toţi ceilalţi învăţaţi erau din alte zone ale Imperiului Roman. În această perioadă, medicina preventivă era exprimată

îndeosebi prin dezvoltarea igienei şi a salubrizării. În afara impunerii unor reguli stricte de igienă a apei, alimentației, a mediului înconjurător şi de practicare a exercițiilor fizice, se amenajează băi publice, canalizări pentru îndepărtarea apelor menajere, se stabilesc norme pentru înhumarea, în afara localităților, a cadavrelor umane şi animale şi se construiesc renumitele apeducte romane. Celsius (20-50 d.Hr.), deşi nu era medic, a contribuit mult la elaborarea şi aplicarea normelor de igienă şi antiepidemice, imprimând medicinei timpului un profund caracter prevențional. Concepțiile sale, îndeosebi despre medicină, au fost incluse în lucrarea enciclopedică *De Re Medicina*. În aceeaşi perioadă, Rufus din Efes a lăsat descrieri de mare interes şi pentru medicina contemporană, privitor la epidemiologia leprei, pestei, holerei, erizipelului ş.a. Galen din Pergam (129-201 d.Hr.) a realizat numeroase observații asupra unor epidemii, între care cele de pestă. Opera sa a influențat, timp de 13 secole, medicina preventivă şi terapeutică din Europa.

În *Evul Mediu*, medicina a apelat la învățăturile lui Hipocrat, Galen şi Aristotel, fără a aduce noi contribuții. În dezvoltarea medicinei, în general, şi a aceleia prevenționale, în special, un aport deosebit l-a adus *medicina arabă*, dominată de concepții prevenționale, între care un loc de frunte îl ocupau normele de igienă individuală şi colectivă prin contrast cu decăderea medicinei preventive din Europa medievală. Avicena, cu *Canonul ştiinței medicale*, Averröes, cu lucrarea *Reguli generale de medicină*, Maimonide, cu *Cartea cu sfaturi*, fiecare având şi numeroase alte lucrări de „medicină preventivă sau terapeutică", sunt situați alături de marii savanți ai lumii antice.

Declanşarea „primei revoluții industriale" şi urbanizarea care a însoțit-o în Europa apuseană, în ultima parte a Evului Mediu, a adus la înființarea a numeroase şi valoroase şcoli superioare de medicină prevențională şi clinică. *Medicina bizantină* a preluat şi dezvoltat ştiința medicală antică, promovând unele preocupări de igienă şi de prevenție a bolilor, iar în cadrul bolnițelor bisericeşti s-a instituit regimul carantinei şi al izolării bolnavilor contagioşi. *Medicina califatelor arabe* a adus o contribuție deosebită la dezvoltarea medicinei universale şi a contribuit la răspândirea concepțiilor prevenționale în cadrul preocupărilor pentru igienizarea vieții. Astfel, Rhazes, în lucrarea sa *Al Havi*, descrie clinica şi epidemiologia variolei şi rujeolei, ca şi ale altor boli cu exantem. Cel mai de seamă medic arab Ibn Sina (Avicena), în cele peste 100 de opere din toate domeniile gândirii, între care *Canonul*, cuprinde şi numeroase noțiuni de medicină preventivă.

În perioada *Renaşterii*, medicina cunoaşte o dezvoltare rapidă, ca urmare a beneficiilor revoluției tehnice şi industriale care începe să ia amploare. Medicina preventivă şi ştiințele ei de bază, epidemiologia şi igiena, se conturează tot mai mult, bazându-se pe observații şi experimente în direcția cunoaşterii factorilor sanogeni şi nesanogeni, în promovarea primilor şi în combaterea celor din urmă (62, 63, 66). Descoperirea tiparului a permis ca în secolul al XV-lea şi următoarele să se tipărească şi cărți de medicină veche şi nouă, între care şi numeroase lucrări care promovează MOS. Paralel cu industrializarea şi urbanizarea au loc transformări tot mai profunde în cadrul ecosistemului uman global, în relațiile interumane şi între om şi natură, om şi societate. Din toate acestea, sănătatea oamenilor are câştiguri, dar, în acelaşi timp, se confruntă tot mai mult şi cu numeroase riscuri. În acest context, preocupările de medicină preventivă, de epidemiologie şi igienă a vieții se dezvoltă în ritm susținut. Marele filozof francez René Descartes a promovat ideea experimentului şi, prin concepțiile despre unitatea organismului, despre sănătate şi boală, a influențat puternic gândirea medicală a timpului, inclusiv medicina preventivă. În această epocă s-au afirmat numeroşi medici preocupați de dezvoltarea epidemiologiei. Între aceştia, medicul italian Gerolamo Fracastoro (1478-1553) a adus o contribuție deosebită la studiul epidemiilor care decimau populația Europei secolului al XVI-lea. A descris manifestările epidemiologice şi clinice ale sifilisului, tifosului exantematic, febrei tifoide, pestei, tuberculozei, leprei, variolei, scabiei ş.a. Fracastoro, prin lucrarea sa *De contagione et contagiosis morbis* (1546), pune, de fapt, *bazele epidemiologiei teoretice şi practice*. El este primul care descrie factorii principali ai procesului epidemiologic (sursa de agenți patogeni pe care o considera însă a fi numai organismul omenesc contagios); modurile şi căile de transmitere (vorbeşte de transmiterea directă şi indirectă); receptivitatea organismului (o pune în legătură cu nutriția, mediul de viață şi de muncă, igiena etc.). De asemenea, Fracastoro intuieşte că bolile contagioase sunt cauzate de „germeni invizibili" şi elaborează noțiuni de prevenție.

Urbanizarea tot mai intensivă din secolele XV-XVII impune specializarea unor medici pentru acțiuni de prevenție şi combatere a epidemiilor de variolă, pestă, holeră, gripă etc. Astfel, la 1438, Veneția are deja medici specializați în domeniul medicinei preventive care se ocupau de igienizarea şi salubrizarea oraşului. În 1670, Löewanhöeck descrie cu ajutorul microscopului perfecționat de el, în apă şi unele produse organice, diverse „animalicule", fără a înțelege rolul lor patogen. La 1683, acelaşi autor realizează primele desene corecte ale unor bacterii. T. Sudenhaim, unul dintre fondatorii epidemiologiei universale, era considerat la 1642 „Hipocratele englez" pentru strălucitele sale observații epidemiologice, îndeosebi privind holera, variola, dizenteria, malaria, rujeola, tuberculoza, sifilisul şi guta. El a fost primul care a separat bolile pe baza febrei în transmisibile şi netransmisibile. J. Graunt este considerat şi el unul dintre părinții epidemiologiei universale, deoarece realizează pentru prima dată, în 1662, la Londra, evaluări epidemiologice vaste de morbiditate şi mortalitate. El a publicat **prima carte de epidemiologie din lume**: *Natural and political observations. Made upon bills of mortality.*

În secolul al XVIII-lea, se conturează *medicina ştiințifică modernă*, la a cărei dezvoltare concură descoperirile din cele mai variate domenii medicale şi nemedicale. Epidemiologia trece de la *observarea* şi *descrierea* fenomenelor la preocupări de *analiză cauzală*, verificate prin experiment. Astfel, epidemiologia se conturează tot mai mult ca o ştiință multidisciplinară, cu o metodologie variată, care îi permite să abordeze problemele din ce în ce mai complexe ale sănătății şi bolilor, privite la nivel populațional. R. Mead, în 1740-1754, a făcut numeroase cercetări epidemiologice în Anglia, asupra pestei, iar pentru prevenție şi combatere indică „marcarea" bolnavilor şi a caselor acestora cu culori vii, incinerarea locuințelor, a cadavrelor umane şi a animalelor. Cercetări epidemiologice în pestă, holeră, variolă, febră galbenă, tifos exantematic, febră tifoidă,

rujeolă, malarie, sifilis realizează şi J. Howard, E. Chadwick, J. Snow, J. Simon, în Anglia; L. Shattuck, W. Budd, W.W. Gerhard, în SUA În secolul al XVIII-lea, omenirea a fost confruntată cu numeroase boli epidemice, între care cea mai gravă era variola. Pornind de la ideea variolizării intranazale, practicate de chinezii antici, numeroşi medici europeni variolizează inoculând intradermic, la omul sănătos, conţinutul pustulei variolice. Asemenea practici, ca şi cea a îmbăierii copiilor în lapte de vacă, după spălarea mamelei vacilor cu vaccină, erau folosite şi în Principatele Române. La 14 mai 1796 este practicată, pentru prima dată, variolizarea ştiinţifică de către medicul englez Eduard Jenner (1749-1823), care scrie în 1798 lucrarea *Cercetări asupra cauzelor şi efectelor variolei vaccinale*. La 1797, Lady Montagu, soţia ambasadorului englez la Constantinopol, acceptă să i se variolizeze propriul fiu şi devine o susţinătoare a acţiunilor de vaccinare împotriva variolei, care producea epidemii cu mare severitate. În Principatele Române, vaccinarea antivariolă, deja practicată cu decenii în urmă, devine obligatorie în anul 1931.

În secolul al XVIII-lea, epidemiologia şi igiena se dezvoltă rapid şi aduc mari contribuţii la stăvilirea variolei, pestei, holerei, gripei, febrei tifoide, tifosului exantematic, scarlatinei, difteriei, meningitei cu meningococ, tuberculozei, sifilisului etc. În cadrul măsurilor de prevenţie şi combatere a bolilor epidemice, un loc important îl ocupă măsurile de igienă publică şi salubrizare (canalizare, băi publice, îndepărtarea corectă a reziduurilor, a cadavrelor etc.).

Se poate considera că *primul tratat de epidemiologie, igienă şi organizare sanitară* este cel elaborat de J.P. Frank (1745-1821), în care se evidenţiază că bolile îşi au originea în condiţiile precare de viaţă şi de muncă şi că prevenţia este realizabilă prin contribuţia statului şi a populaţiei. Evenimentele ştiinţifice şi sociale din secolul al XIX-lea au pus bazele medicinei contemporane care, în domeniul prevenţiei bolilor, evidenţiază tot mai mult relaţia dintre sănătatea populaţională şi transformările rapide care s-au produs în acest secol în componentele structurale ale ecosistemului uman global (comunităţi umane, natură, societate).

Dacă epidemiologia şi igiena îşi au originea în Antichitate, microbiologia apare în secolul al XIX-lea şi aduce o contribuţie hotărâtoare în prevenţia şi terapia bolilor transmisibile. Deşi existenţa microorganismelor a fost sugerată de Kircher, în 1655, descoperirea acestora s-a realizat în 1679-1680, în urma observaţiilor lui Antoine Van Löewenhöeck, care a inventat şi utilizat un microscop mult mai eficient.

Chimistul francez Louis Pasteur (1822-1895) este părintele microbiologiei moderne şi, prin aceasta, al epidemiologiei speciale a unor boli transmisibile, ca antraxul, rabia, febrele puerperale cauzate de streptococ, infecţiile cu stafilococ ş.a. Ivanovski, în 1892, şi Beijerinck, în 1898, pun bazele virusologiei. În 1878, L. Pasteur, J. Joubert şi Ch. Ed. Chamberland prezintă la Academia de Medicină din Paris lucrarea *Teoria asupra germenilor şi aplicaţiile sale în medicină şi chirurgie*, lucrare care a stimulat dezvoltarea epidemiologiei şi a prevenţiei infecţiilor şi a promovat utilizarea asepsiei şi antisepsiei. După Jenner, Pasteur este cel care elaborează de pe poziţii moderne tehnologia preparării unor vaccinuri. Astfel că, la 6 iulie 1885, L. Pasteur vaccinează antirabic, cu succes, copilul J. Meister. Astfel, este deschis drumul triumfal al imunoprevenţiei practice, domeniu în care epidemiologia a contribuit în mod deosebit, demonstrând, admirabil, eficienţa uneia din căile de realizare a MOS. După eradicarea mondială a variolei şi, în curând, a poliomielitei (iar rujeola candidează pentru o asemenea realizare epocală), gama largă de vaccinuri cunoscute se îmbogăţeşte mereu cu cele preparate pe baza tehnologiei ingineriei genetice. Germanul Robert Koch (1843-1910) descoperă agenţii etiologici ai tuberculozei, antraxului, holerei şi ai altor maladii. La 1878, acelaşi savant publică lucrarea: *Cercetări asupra etiologiei infectării rănilor*, contribuind, astfel, la dezvoltarea preocupărilor pentru prevenţia infecţiilor nosocomiale. Lui L. Pasteur şi R. Koch le urmează o pleiadă de cercetători care, treptat, descoperă cei mai mulţi dintre agenţii bolilor transmisibile. Succesiunea rapidă a descoperirii agenţilor patogeni a făcut ca perioada 1849-1917 să fie denumită „era de aur" a bacteriologiei, parazitologiei şi epidemiologiei.

Cunoaşterea agenţilor patogeni a facilitat dezvoltarea imunologiei şi a epidemiologiei infecţiilor cauzate de aceştia şi a măsurilor de prevenţie şi combatere. Astfel, epidemiologia trece de la descriere, analiză şi experiment, la elaborarea şi utilizarea populaţională a unor mijloace de prevenţie, cum sunt vaccinurile, decontaminarea cu agenţi naturali, mecanici, termici şi chimici, salubrizarea şi ecologizarea ambientală. A. Gordon a fost primul care, în 1789, a introdus reguli de asepsie şi antisepsie în obstetrică, stabilind relaţii directe între febra puerperală şi erizipel. În 1843, O.W. Holmes publică o lucrare despre febra puerperală ai cărei agenţi etiologici erau răspândiţi de leuze şi medici. În 1847, I.F. Semmelweis, medic la o secţie de obstetrică a spitalului central din Viena, a observat că mortalitatea maternă prin febră puerperală era legată de faptul că studenţii erau contaminaţi în sălile de disecţie, iar decontaminarea mâinilor acestora cu soluţie de clorură de var reducea dramatic incidenţa bolii. În 1838, W. Farr a realizat la Londra primele evaluări, epidemiologice, pornind de la observaţii asupra tendinţelor morbidităţii şi mortalităţii, înscriindu-se printre marii epidemiologi ai lumii. J. Snow a descris epidemia de holeră din Londra, care a evoluat în perioada 1848-1854, stabilind că vibrionul holerei era transmis prin apa contaminată provenită din Tamisa şi, drept urmare, a recomandat măsurile care au jugulat epidemia. Preocupări în domeniul antisepsiei a avut şi chirurgul englez Joseph Lister, care a introdus în 1865, cu mare succes, decontaminarea mâinilor, instrumentelor şi câmpului operator cu fenol, reducând astfel riscul infecţiei plăgilor chirurgicale. În 1922, B.B. Weil-Hallé şi R.A. Turpin efectuează primele vaccinări BCG, iar G. Ramon şi Al. Th. Glenny, în 1924, pun bazele utilizării anatoxinelor în vaccinare.

Prevenţia unor boli transmisibile câştigă enorm prin descoperirea, în 1929, de către Fleming, a activităţii antimicrobiene a mucegaiului *Penicillium* şi prin reuşita purificării penicilinei, în 1940, de către Flory şi Chain. În aceeaşi direcţie acţionează şi descoperirea, în 1935, de către G. Domagk, a sulfamidei (Prontosilul), reluând şi observaţiile lui Jacobs şi Heidelberg privind efectele bactericide ale sărurilor cuaternare de amoniu (detergenţi cationici), decontaminanţi larg utilizaţi în prezent.

Descoperirile din domeniul bacteriologiei şi al parazitologiei au stimulat cercetările asupra structurii procesului epidemiologic. Astfel, în a doua jumătate a

secolului al XIX-lea şi începutul secolului XX apar noţiuni noi, precum cea de „purtător sănătos de agenţi patogeni"; surse de agent patogen, reprezentate de oameni, animale şi păsări şi artropode; mod de transmitere direct şi indirect; căi de transmitere sau cele privitoare la starea de receptivitate sau nereceptivitate. Începutul secolului al XIX-lea este marcat şi de extinderea cercetărilor de biochimie şi imunologie. Astfel, concomitent cu dezvoltarea epidemiologiei bolilor transmisibile, apar tot mai multe lucrări de epidemiologie a bolilor ereditare, prin erori dietetice sau deficienţe igienice. Se descriu: scorbutul, boala Beri-Beri, pelagra, unele forme de cancer sau boli cardiovasculare.

Până la începuturile secolului al XIX-lea, *medicina românească* era puţin dezvoltată, având o slabă cooperare populaţională, întreţinută de analfabetism. Se pot menţiona unele preocupări de prevenţie, multe dintre ele sub forma „medicinei populare". Anumite deprinderi igienice şi antiepidemice erau cunoscute încă de pe vremea ocupaţiei romane şi erau impuse de evoluţia frecventă a marilor epidemii de pestă, holeră, tifos exantematic, febră tifoidă ş.a. La 1530, apare prima lucrare de medicină preventivă în Principatele Române, scrisă de medicul braşovean S. Pauschner: *O mică înştiinţare: cum să ne păzim în timpul nemiloasei molime (pesta)*. În anul 1764, medicul ardelean Adam Chenot, considerat a fi primul epidemiolog din această arie geografică, a adus contribuţii la situarea pe baze ştiinţifice a sistemului de carantinare în pestă şi alte boli epidemice. Preocupările, tot mai numeroase, existente în domeniul medicinei preventive în teritoriile româneşti, în secolul al XVIII-lea şi începutul secolului al XIX-lea, când medicina românească cunoaşte o dezvoltare importantă, rezultă şi din interesanta lucrare: *Grija pentru sănătate. Primele tipărituri de interes medical în limba română (1581-1820)*, elaborată de Gh. Brătescu. Se menţionează că, timp de peste 400 de ani, preocupările pentru protecţia sănătăţii, prevenţia şi combaterea bolilor erau evidenţiate în numeroase scrieri cu caracter de popularizare, ştiinţifice sau sub forma unor legi. Cele mai multe lucrări se referă la prevenţia şi combaterea pestei: *Instrucţiuni pentru lazareturi* (1744); *Rânduieli pentru contumatii* (1766); *Măsuri de împiedicare a ciumei* (1797) şi altele care au urmat: 1813, 1815, 1819, 1820; *Interzicerea aducerii bolnavilor în biserici* (1787); *Poruncă pentru rânduiala îngropărilor* (1788). Multe sunt scrierile care promovează ideea variolizării: *Cuvânt despre ultuirea vărsatului de vacă* (1804); *Îndemn către părinţi pentru ultuire* (1805); *Învăţătura pentru ultuirea vărsatului* (1816); *Scurtă învăţătură pentru vărsatul cel mântuitoriu* (1817) (9). Alte publicaţii, din aceeaşi perioadă, se referă la educaţia pentru sănătate, incluzând şi prevenţia bolilor netransmisibile, prin evitarea excesului sau dezechilibrului nutriţional, abuzul de alcool, lipsa de igienă ş.a. În lucrarea *Sănătatea de-a lungul anului*, se evidenţiază relaţiile dintre anumite boli şi factorii mediului înconjurător, naturali şi ocupaţionali. Unele scrieri, fie ele şi numai sub forma unor calendare: *Despre grija sănătăţii, precum şi despre înfrânare şi trezvie* şi *Grija pentru sănătate* (1820), fac adevărate pledoarii pentru protecţia sănătăţii printr-un stil de viaţă pe care astăzi îl denumim „sanogen". Astfel, se fac recomandări pentru cumpătare la mâncare şi băutură („noi nu vieţuim ca să mâncăm şi să bem, ci mâncăm şi bem ca să vieţuim"), evitarea supărărilor („odihna inimii, îndestularea şi slobozirea de grijile îngreuitoare") şi practicarea muncii fizice.

Declanşarea revoluţiei tehnico-industriale din Europa a influenţat şi pe români, care au început să înveţe la şcolile de medicină din Occident cum să prevină şi să trateze bolile, mai frecvente în acele vremuri, în majoritate fiind cele transmisibile. *Medicina preventivă ştiinţifică* se dezvoltă rapid şi pe teritoriul României de astăzi, mai ales sub forma carantinelor, unităţi prevenţionale specializate, conduse, după 1830, de Comitetul Carantinelor. Ulterior, activitatea de medicină preventivă se va desfăşura în conlucrare cu cea a omului bolnav, ambele conduse în Muntenia de „Comisia doftorilor", iar în Moldova de „Sfatul doftoricesc". Cele două compartimente ale medicinei, corespunzând astăzi MOS („Comitetul Carantinelor") şi MOB („Comisia doftoricească") erau conduse de „mai marele doctor obştesc". Organizarea, în secolul al XIX-lea, a sistemului spitalicesc, înfiinţarea şcolilor medicale româneşti, pregătirea unui număr tot mai mare de medici în străinătate şi apariţia societăţilor ştiinţifice stimulează dezvoltarea atât a medicinei preventive, cât şi a celei terapeutice. O primă lucrare românească, cu importanţă în medicina preventivă, deosebit de apreciată la acea vreme, este *Povăţuitorul sănătăţii şi al economiei*, publicată în 1844 de medicul C. Vârnav, în cadrul Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi, care luase fiinţă în 1833. Medicul C. Caracaş editează, la 1830, monografia igienico-sanitară a Ţării Româneşti intitulată *Topografia Valahiei*, iar V. Episcopescu publică mai multe cărţi cu importanţă în ceea ce priveşte educaţia pentru sănătate a populaţiei, între care, la 1846, lucrarea *Practica doctorului de casă* (medicul de medicină generală, de familie, din zilele noastre). Un nou moment cu mare răsunet în organizarea ştiinţifică a medicinei româneşti, cu clară menţionare a celei preventive şi, respectiv, curative, îl constituie anul 1853, când se elaborează prima legislaţie medico-sanitară.

Dezvoltarea învăţământului medical modern se realizează în a doua jumătate a secolului al XIX-lea, prin eforturile medicului C. Davila (1870 – la Bucureşti, 1872 – la Cluj şi 1879 – la Iaşi). În domeniul medicinei preventive se disting, între marile figuri ale medicinei, medicul Iacob Felix, promotorul igienei şi epidemiologiei moderne româneşti, şi medicul Aladar Rozsahegyi, care a pus bazele epidemiologiei moderne în Transilvania. În Principatele Române, dr. Iacob Felix publica, la 1870 (vol. I) şi 1889 (vol. II): *Tratatul de igienă publică şi poliţie sanitară*, în realitate fiind primul tratat de epidemiologie (include, în vol. II, un capitol de epidemiologie generală şi un altul de epidemiologie specială), axat pe principiile pasteuriene. În octombrie 1884, are loc la Bucureşti primul congres al medicilor, medicilor veterinari şi al farmaciştilor din teritoriile româneşti, care a avut o tematică prioritar prevenţională. Astfel, Iacob Felix prezintă lucrarea *Despre dezinfecţiune*, iar S. Chernbach, *Despre teoria microbilor în raport cu mijloacele de ferire şi tămăduire a bolilor molipsitoare*. Majoritatea celorlalţi participanţi s-au referit la etiologia, epidemiologia, prevenţia şi combaterea difteriei, malariei, sifilisului, pelagrei ş.a. În timpul războiului de independenţă de la 1877, C. Davila a introdus, pentru prima dată în istoria războaielor, asepsia şi antisepsia în lupta contra infecţiilor şi a epidemiilor.

Ultimele decenii ale secolului al XIX-lea şi primele din secolul XX au reprezentat perioada în care se conturează, ca *disciplină medicală, epidemiologia*, cunoscută anterior şi sub denumirea de igienă socială (denumire propusă la 1882 de către M. von Pettenkofer), care îşi propune să studieze starea de sănătate şi cauzele bolilor la nivel populaţional. Iacob Felix, la 1901, va elabora cea de a doua lucrare fundamentală de igienă, epidemiologie şi medicină socială, intitulată *Istoria igienei în România în secolul al XIX-lea şi starea ei la începutul secolului al XX-lea.*

În secolul XX medicina în general şi cea preventională (MOS) în special beneficiază în dezvoltarea metodologiilor de lucru la nivel populaţional de perfecţionarea imuno-prevenţiei, antibiotico-prevenţiei, seroepidemiologiei, decontaminării chimice, a evaluărilor matematice, statistice şi prin computer, a bioingineriei ş.a. (11). În cadrul preocupărilor pentru dezvoltarea mijloacelor moderne de prevenţie a bolilor transmisibile, în anii 1913 şi 1916 are loc, sub conducerea medicului I. Cantacuzino, *Marea experienţă românească* de epidemiologie practică, constând într-o largă acţiune de vaccinare în zonele afectate de o severă epidemie de holeră. Epidemiologia bolilor transmisibile este beneficiara principală, şi, prin ea, MOS în ansamblul său, a rezultatelor cercetărilor efectuate de V. Babeş, I. Cantacuzino, C. Levaditi, C. Ionescu-Mihăeşti, D. Combiescu, M. Ciucă, Şt. S. Nicolau ş.a., valoroase atât pe plan naţional, cât şi universal.

Dezvoltarea impetuoasă, sub influenţa revoluţiei tehnico-ştiinţifice, a celor mai variate domenii ale sistemelor medicale şi nemedicale a extins şi perfecţionat metodologiile care pot fi implicate în cunoaşterea, prevenţia şi combaterea cauzelor cu efecte nesanogene, în realizarea MOS (11, 15, 20, 67).

În epoca modernă, urmare a descoperirilor tehnico-ştiinţifice, diagnosticul şi terapia multor boli transmisibile şi netransmisibile au înregistrat succese deosebite, care au însemnat beneficiu pentru omul bolnav, dar au scăzut interesul pentru medicina prevenţională (4, 25, 75, 76). Aspectele socioeconomice din ultimele decenii, semnalate atât în ţările dezvoltate, cât şi în cele în curs de dezvoltare, au determinat creşterea, în mod deosebit, a interesului pentru medicina preventivă (MOS).

Învăţând din experienţa acumulată în diversele etape de dezvoltare ale medicinei, în general, şi ale aceleia preventive, în special, medicina modernă se îndreaptă spre o reevaluare a practicilor atât de eficiente, din punct de vedere medical şi social-economic, ale MOS (13, 14, 17, 26).

Sănătatea, boala şi relaţiile de cauzalitate

Noţiunea de sănătate sau de boală exprimă stări relative, deosebit de complexe, dificil de identificat separat, definit şi cuantificat (16, 24, 27, 68, 78). De aceea, de-a lungul vremurilor s-au elaborat numeroase încercări de definire a sănătăţii şi bolii. Deşi nici una dintre definiţii nu poate satisface, merită să le amintim, deoarece fiecare dintre ele aduce idei utile pentru o mai bună înţelegere a problemelor pe care le ridică promovarea sănătăţii, obiectivul fundamental al MOS.

Astfel, după Hipocrat, sănătatea este o stare de echilibru între corp, minte şi mediu, la care astăzi adăugăm, pentru a întregi caracterul sistemic al sănătăţii, relaţiile sociale, economice şi culturale (23). Medicii aparţinând şcolii hipocratice au reuşit să dezvăluie caracterul relativ al noţiunilor de sănătate şi de boală, punând în evidenţă faptul că sănătatea rezultă din buna cumpănire a forţelor vitale, antagoniste, care coexistă în organism, iar boala este efectul deteriorării acestui echilibru. Doctrina hipocratică subliniază influenţa pe care mediul extern, natural şi social o are asupra menţinerii stării de sănătate şi a producerii fenomenelor patologice. Deci sănătatea presupune realizarea unui echilibru somatic şi psihic, precum şi capacitatea de a reacţiona adecvat la solicitarea mediului ambiental (8, 9). Deşi abordată din unghiuri variate, toţi cei care se referă la starea de sănătate evidenţiază deosebitele ei implicaţii medicale, economice, sociale şi psihoemoţionale. După Schopenhauer, „sănătatea nu este totul, dar fără sănătate totul este nimic"; Pende o consideră „o armonie a funcţiilor organismului"; pentru Partheniu înseamnă „posibilitatea unei perfecţionări adaptative, armonioase a organismului uman, perfecţionare realizată deliberat, printr-o activitate educativă"; iar Feber considera că „sănătatea este o stare în procesul de adaptare care trebuie să garanteze funcţionarea organismului uman şi participarea sa la procesele din ecosistem". Hoff aprecia că „sănătatea este premisa unei capacităţi integrate de muncă şi a posibilităţii de a gusta toate plăcerile vieţii", pe când Grotiahn defineşte sănătatea ca fiind „starea care reflectă echilibrul dintre individ şi mediul său şi este o condiţie de autorealizare" (34, 36). Dimitriu (21), referindu-se la sănătate, o considera a fi „starea de echilibru a unui organism, expresia unui proces bine structurat, rod al unei selecţii şi adaptări filogenetice şi ontogenetice. Acest proces este rezultatul unor legături profunde, esenţiale". Popescu (50) definea sănătatea ca fiind „o bogăţie socială care poate fi evaluată în raport cu participarea individului la sistemul social, deci cu capacitatea optimă de a-şi îndeplini eficient rolul care îi revine în colectivitate. Sănătatea fiind deci o bogăţie socială atât prin cauză, cât şi prin efect, ea contribuie la progresul social-economic şi depinde, în acelaşi timp, de acesta".

Starea de sănătate poate fi deci considerată ca o expresie sintetică a naturii interrelaţiilor din ecosistemul uman global, adică dintre populaţia umană cu caracteristicile sale (genetice, demografice, culturale) şi componentele mediului natural şi social. Sănătatea devine o realitate când se realizează stări de echilibru care să se exprime printr-o bună integrare a omului în ecosistemul său şi în substructurile acestuia: familie sau grup social, ocupaţional constituit.

Sănătatea nu poate fi privită drept ceva static, ea se modifică, se reînnoieşte, fiind mereu alta, specifică fiecărei etape a dezvoltării individului. Simplificând lucrurile, în mod obişnuit, sănătatea este descrisă ca fiind absenţa bolii, iar boala – ca o abatere de la sănătate.

Sintetizând toate ideile, considerăm că sănătatea poate fi definită ca o stare naturală de bine, dinamică, care tinde să păstreze echilibrul funcţional al organismului în procesul permanent de adaptare a acestuia la mediul său biologic, natural şi social. Sănătatea individului este o stare condiţionată de zestrea genetică şi de influenţele factorilor endogeni şi exogeni, între care un loc important îl ocupă cei comportamentali care, singular sau, mai ales, asociativ, perturbă funcţionalitatea normală a organismului, producând suferinţa acestuia din punct de vedere fizic, mental şi social.

Sănătatea populațională globală este considerată ca fiind o rezultantă a unei stări de bine care include ecosistemul cu structurile sale umane, naturale şi sociale. Sănătatea nu poate fi considerată numai ca o lipsă a bolii, ci mai mult ca o stare de bine fizic, mental şi social, care rezultă în urma adaptării optime a organismului la mediul său cotidian de viață. Sănătatea este deci rezultatul unor procese de reglare optimă (55).

După experții OMS, sănătatea poate fi apreciată ca fiind starea de bine complet, atât fizic, cât şi mental şi social, care nu rezidă însă numai în absența bolii şi incapacității; sănătatea este o stare pozitivă ce priveşte individul în totalitate, în contextul cadrului lui de viață.

Această concepție pozitivă, dar relativă despre sănătate implică faptul că toți indivizii, indiferent de circumstanțele de moment şi de vârstă, îşi pot ridica bunăstarea, trăgând foloase din plin din capacitățile lor funcționale. Deşi nu satisface întru totul, această definiție subliniază caracterul multidimensional al sănătății, valențele sale pozitive şi răspunderea societății pentru asigurarea sănătății populaționale. În acelaşi timp, evidențiază faptul că sănătatea este componenta fundamentală a existenței umane care condiționează dezvoltarea social-economică a oricărei națiuni (8, 9, 27).

Majoritatea programelor de sănătate s-au centrat asupra bolii, considerată ca o deviație biologică, în raport cu „normalul" mai mult decât în raport cu totalitatea componentelor sănătății, ca şi în raport cu sănătatea relativă care se dezvoltă ca o valoare pozitivă. V. Săhleanu (60, 61) consideră că normalitatea poate fi statistic, ideală, medicală şi individuală (Fig. 1).

Instaurarea sănătății pentru toți pretinde crearea unor mecanisme destinate să promoveze capacitățile sanogene ale tuturor şi suprimarea acelor factori care ar putea să fie obstacole în utilizarea potențialului de sănătate al fiecăruia. Sănătatea presupune deci azi un mijloc major de a duce o viață satisfăcătoare, exploatând din plin potențialul de sănătate, integral sau rezidual pentru a înfrunta toate situațiile vieții (4, 73). Uneori se ignoră factorii care favorizează şi conservă sănătatea sau atitudinile şi obiceiurile care împiedică pe oameni să-şi dezvolte potențialul lor de sănătate (10, 70). Pentru ameliorarea sănătății, se impun programe capabile să asigure premisele ei, care să favorizeze un stil de viață sanogen şi să garanteze un mediu social şi fizic, care să inducă un mod de viață care să încurajeze menținerea unei bune stări fizice şi mentale (74, 75, 76).

Concepția despre sănătate, transmisă la nivel populațional, ar trebui să accentueze mai mult necesitatea ca fiecare să-şi asume responsabilități în direcția dezvoltării propriilor capacități fizice, mentale şi afective. De aceea, sănătatea trebuie concepută nu ca un simplu dar, ci ca rezultatul unor preocupări cotidiene şi al unei îndelungate educații (15, 20, 32, 41). Transformările profunde, alerte şi uneori brutale determinate de revoluția tehnico-ştiințifică, la nivelul ecosistemului uman, au erodat suporturile psihologice tradiționale, reducând astfel capacitatea adaptativă a indivizilor şi colectivităților, expunându-i la boli şi invalidități (Fig. 2).

În aceste condiții, s-a dezvoltat *psihologia sănătății*, care, în cadrul interdisciplinarității specifice MOS, contribuie la promovarea sanogenezei. Psihologia sănătății indivizilor şi a colectivităților (familiale, ocupaționale) se ocupă cu ameliorarea relațiilor biopsihosociale şi dirijarea lor spre menținerea unui nivel optim al sănătății. Această nouă disciplină s-a dezvoltat o dată cu stabilirea unor relații semnificative dintre stările emoționale şi procesele fiziologice, primele având capacitatea să influențeze pe ultimele în producerea unor boli, şi, astfel, metodele psihologiei sănătății măresc eficiența intervențiilor asupra stilului de viață.

Programele educaționale pentru sănătate trebuie să aibă o bază psihologică, să acționeze asupra determinanților psihologici ai bolilor, în special disstresul şi tipul comportamental. Psihologia sănătății poate furniza datele necesare elaborării strategiei pentru promovarea sănătății optime. Noile activități de medicină comportamentală şi psihologie a sănătății se vor dezvolta paralel cu schimbările determinate, în ecosistemul uman, de revoluția tehnico-ştiințifică. Un pas hotărâtor l-a făcut psihologia spre implicarea sa în promovarea sănătății, în 1920, când Cannon dezvoltă conceptul homeostaziei, iar în 1930, Selye elaborează una dintre primele concepții ale disfuncției organice sistemice, demonstrând efectele stresului şi disstresului asupra fiziologiei organismelor. Urmează conceptul lui Dollard şi Miler şi al lui Guze *et al.* asupra psihanalizei şi a modelului biopsihosocial

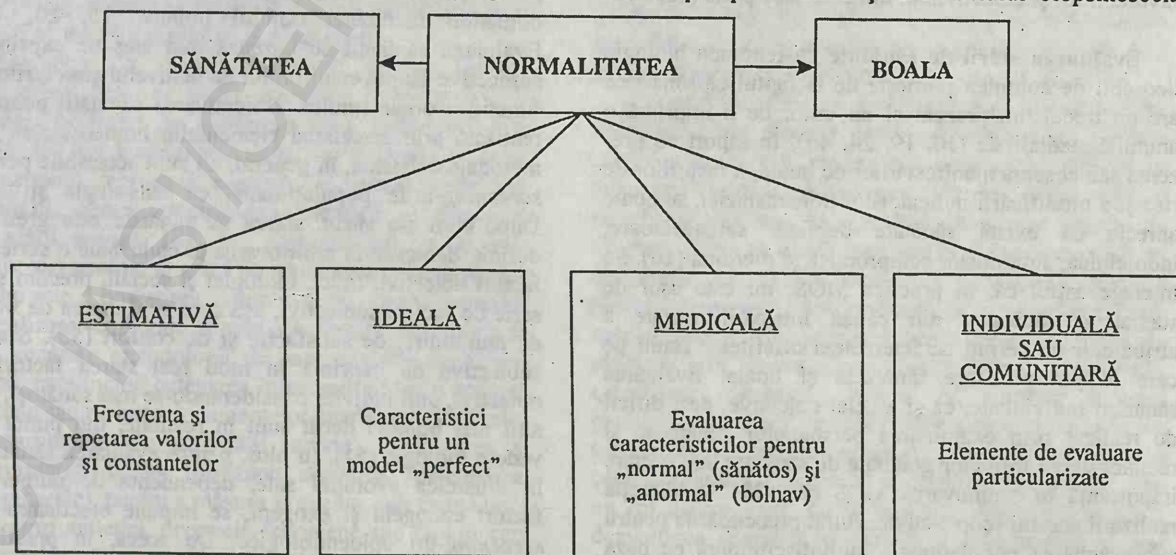


Fig. 1. *Noțiunea de normalitate şi relația ei cu sănătatea şi/sau boala (după V. Săhleanu – modificat)*

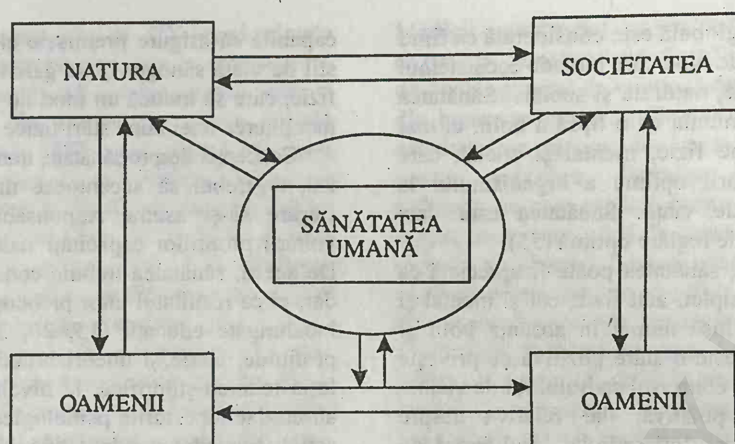


Fig. 2. *Multifactorialitatea determinismului sanogen populaţional*

(35, 36). Psihologia sănătăţii se adaugă altor discipline, medicale şi nemedicale, care concură, pe principiul interdisciplinarităţii, la realizarea obiectivelor MOS.

Deosebit de actuale sunt ideile reţinute în *Carta* adoptată de OMS la prima conferinţă internaţională asupra promovării sănătăţii (Otawa, 1986), după care, prin promovarea sănătăţii se înţeleg procesele ce conferă populaţiilor mijloacele de asigurare, în cel mai înalt grad, a propriei sănătăţi. Se precizează, de asemenea, că sănătatea se exprimă prin capacitatea unui individ sau a unui grup de a-şi realiza ambiţiile, a-şi satisface nevoile sale şi de a evolua într-un mediu în care se poate adapta (27, 29, 32). Sănătatea apare astfel ca o resursă a vieţii cotidiene, şi nu ca un scop al vieţii, evidenţiindu-se prin punerea în valoare a resurselor sociale şi individuale. Se evidenţiază, de asemenea, că sănătatea deplină este resursă majoră pentru progresul social, economic şi individual, constituind un factor important care reflectă calitatea vieţii. Factorii economici, politici, sociali, culturali, ambientali, comportamentali şi biologici pot interveni în favoarea sau în detrimentul sănătăţii (79, 80, 81).

Realizarea bunăstării sociale este condiţionată de bunăstarea fizică, funcţională şi mentală, deoarece numai un individ în plenitudinea acestor atribuţii poate, într-un cadru social şi natural dat, să-şi exprime potenţialul biologic conform legilor homeostaziei, în mod favorabil lui şi colectivităţii din care face parte (16, 30).

Evaluarea stării de sănătate ca fenomen biologic deosebit de complex porneşte de la faptul că sănătatea are un trecut, un prezent şi un viitor ce îi imprimă o anumită stadialitate (16, 19, 24, 45). În raport cu prezenţa sau absenţa manifestărilor de boală, a factorilor de risc şi a modificării indicatorilor homeostaziei, se poate aprecia că există sănătate deplină, satisfăcătoare, îndoielnică, subminată, compromisă şi pierdută (16). Se înţelege astfel că, în practica MOS, nu este uşor de stadializat sănătatea din cauza intricării variate a atributelor ce permit caracterizarea diferitelor stadii pe care le pot parcurge sănătatea şi boala. Evaluarea sănătăţii individuale, ca şi a celei colective, deşi dificil de realizat prin examinarea persoanelor sănătoase şi recunoaşterea formelor graduale de sănătate, are o mare importanţă în promovarea MOS (38, 39). În direcţia realizării acestui scop s-au dezvoltat preocupările pentru supravegherea populaţională multidisciplinară pe baza *screening*-urilor multifazice care permit aprecierea sănătăţii în dinamică, în evoluţia sa, dependentă de numeroşi factori şi parametri.

„Diagnosticul stării de sănătate este cel mai dificil şi complet act medical, dificultatea crescând cu cât gradul de sănătate este mai mare. Pentru creşterea acurateţei diagnosticului sănătăţii trebuie definite mai bine normele bunăstării fizice şi funcţionale, a celei psihice şi sociale, având în permanenţă în vedere omul, fiinţă diversă în manifestări şi, totuşi, atât de unitară, privită în globalitatea ei înscrisă în mediul său informaţional. Evidenţierea adevărului despre sănătate este în funcţie de evoluţia ştiinţei şi tehnologiei medicale, ca şi de înţelegerea necesităţii de a acţiona pentru sănătate". (46)

Ca urmare a complexităţii deosebite a fenomenului denumit sănătate, a variaţiei sale în limitele homeostaziei, s-au elaborat numeroase criterii şi mijloace de apreciere a sănătăţii individuale şi colective, care se amplifică mereu în raport cu noile cuceriri ale ştiinţei şi tehnologiei, în general, şi ale celei medicale, în special. Gândirea, raţionamentul şi capacităţile medicului cunoscător al profilurilor individuale şi colective ale unei populaţii îl fac apt să aprecieze sănătatea, în limitele şi variaţiile sale optime, ca şi cele care semnalează riscul pentru instalarea unor dezechilibre, a unor eşecuri adaptative ce pot fi categorisite drept preboală sau boală. În oricare din aceste circumstanţe, medicul de familie poate acţiona pentru recâştigarea sănătăţii prin reechilibrări nefarmacologice sau, în alte cazuri, va putea apela la confraţii săi, cu diverse specializări, din domeniul medicinei omului bolnav (15, 20, 41). Evaluarea sănătăţii se bazează mai ales pe exprimări subiective asupra echilibrului de la nivelul structurilor şi funcţiilor organismului. Obiectivarea sănătăţii poate fi realizată prin cercetarea elementelor homeostaziei, dar metodele existente, în general, nu sunt accesibile pentru *screening*-urile populaţionale, ca tehnologie şi cost. După cum s-a văzut, starea de sănătate este greu de definit, deoarece la promovarea ei contribuie o serie de factori obiectivi, fizici, biologici şi sociali, precum şi o serie de factori subiectivi, aşa cum ar fi starea de bine, de mulţumire, de satisfacţie şi de confort (55). Starea subiectivă nu exprimă în mod real starea factorilor obiectivi, unii indivizi considerându-se mai sănătoşi, iar alţii mai bolnavi decât sunt în realitate, din punct de vedere biologic (51). În plus, pentru evaluarea sănătăţii în dinamica evoluţiei sale, dependente de numeroşi factori endogeni şi exogeni, se impune efectuarea de *screening*-uri epidemiologice. De aceea, în practică, aprecierea existenţei sau absenţei sănătăţii se face prin interviul epidemiologic şi examenul obiectiv general. La

aceasta se adaugă informaţiile privind încărcătura morbidă şi a factorilor de risc, a ascendenţilor.

Starea de sănătate a unei colectivităţi reprezintă sinteza variatelor stări individuale, de echilibru sau dezechilibru pe plan fizic, mental şi social, ale tuturor membrilor care o compun, ca urmare a condiţiilor de viaţă şi de muncă. Reflectând calitatea vieţii, studiul stării de sănătate trebuie corelat cu factori biologici, demografici, medicali şi ecologici. Fiind un proces biologic complex, starea de sănătate îşi găseşte expresia matematică într-o gamă largă de indicatori (5, 14, 32, 39). Pentru a cunoaşte resursele necesare promovării sănătăţii depline („health health") sunt necesare acţiuni tip *screening* spre a evalua frecvenţa indivizilor cu „sănătatea bolnavă" („ill health"), gradele de afectare a sănătăţii şi măsurile care trebuie aplicate pentru ca aceştia să aibă o inserţie socială maximă în cadrul societăţii. Dacă sănătatea este abilitatea unui individ de a face faţă cu toate funcţiile sale unei game largi de activităţi sociale, „sănătatea bolnavă" este o stare care reduce din aceste capacităţi (19).

În populaţia generală există mai multe cazuri de anormalitate, de „sănătate bolnavă" posibil de depistat, dar care, în absenţa unor acţiuni de *screening* epidemiologic, rămân „ascunse", constituind surse de îmbolnăvire. Deci în fiecare grup populaţional există în mod natural normalitate (adevărata stare de sănătate), anormalităţi ascunse („ill health") şi boală. Conceptul despre normalitate şi limitele normalului trebuie mereu reevaluat în cadrul completării permanente a cunoştinţelor despre istoria naturală a bolilor. Depistarea şi stabilirea caracteristicilor „sănătăţii bolnave" trebuie să aibă prioritate şi să se ţină seama că există o gamă largă de tipuri de „sănătate bolnavă". Aceste preocupări se constituie în obiective majore ale MOS (19).

Dificultăţile în evaluarea sănătăţii, pe baza unor indicatori accesibili studiilor populaţionale, determină tendinţa de a măsura absenţa sănătăţii exprimată sintetic prin frecvenţa bolilor, a incapacităţii de muncă, a disconfortului, insatisfacţiilor şi deceselor (39, 42, 44, 45). Hoyman (32) considera că nivelurile sănătăţii sunt: sănătate optimă, sănătate, stare de bine, stare de boală minoră, stare de boală majoră, boală gravă, deces. Indicatori ca longevitatea, capacitatea de muncă fizică şi intelectuală, confortul, împlinirea şi satisfacţia pot fi în măsură să reflecte sănătatea şi evoluţia ei.

Aşa cum în medicina omului bolnav (MOB) diagnosticul stării de boală constituie un obiectiv primordial, hotărâtor în realizarea unei terapeutici eficiente, tot aşa diagnosticul stării de sănătate, la nivel populaţional, reprezintă esenţialul în cadrul prestaţiilor de MOS, pentru promovarea sănătăţii şi prevenţia degradării acesteia (43, 49). Diagnosticul de tip descriptiv sau analitic al stării de sănătate a colectivităţilor umane este o operaţiune complexă, cu obiective variate ca realizare temporală şi spaţială. Pentru efectuarea sa sunt necesare metodologii de supraveghere epidemiologică, care includ culegerea informaţiilor (prin anchete speciale sau pe baza documentelor aparţinând diferitelor compartimente ale activităţii umane), prelucrarea şi interpretarea datelor (utilizând statistica, matematica, computerele), pentru a măsura şi evalua, sub forma unor indicatori sintetici, diversele fenomene sau factori care caracterizează starea de sănătate şi riscurile pentru degradarea ei. Între indicatorii de sănătate mai frecvent utilizaţi sunt cei ai reproducerii populaţionale, dezvoltării fizice şi psihice, morbidităţii, mortalităţii, supravieţuirii şi cei multiaxiali (24).

Deşi cercetătorii sunt de acord că starea de sănătate este greu de cuantificat, se apreciază că ansamblul prestaţiilor prevenţionale caracteristice MOS intervin în mod cert, cu eficienţă, în conservarea stării de sănătate, în limitele ideale sau optime (22). În lupta pentru sănătate, MOS, prin acţiunile sale prevenţionale, îi asigură omului posibilitatea de a exista, îl învaţă să-şi elaboreze strategii defensive bazate pe relaţii echilibrate cu semenii, cu natura, societatea şi cu propria fiinţă, cu mediul său intern (37, 45, 53, 57).

Definirea bolii este la fel de dificil de realizat ca şi a sănătăţii, ceea ce a făcut ca să întâlnim definiri precum aceea a lui Marţial: „nu-i totul să trăieşti, ci să trăieşti sănătos" sau a lui Christen: „bolile sunt absurdităţi şi de aceea umanitatea se străduieşte să scape de ele" (35, 36). În fapt, existenţa omului nu poate fi concepută fără prezenţa bolilor care, în mod natural, exprimă însăşi complexitatea biologică a fiinţei umane şi diversitatea relaţiilor omului cu structurile ecosistemului său. Gr. Popescu considera că „boala reprezintă o formă particulară de existenţă a materiei vii, caracterizată prin apariţia unui proces care tulbură unitatea părţilor în organism şi a organismului cu mediul natural şi social" (50). Fl. Georgescu, aducând o notă de „optimism filozofic" de altfel interesantă, apreciază că „bolile nu sunt stări anormale. Oamenii sunt aceia care le consideră aşa. Stările patologice sunt tot atât de normale ca şi cele proprii sănătăţii, adică se desfăşoară ca procese naturale ce trebuie să decurgă în felul lor, date fiind premisele şi împrejurările în care au loc" (28).

Bolile apar ca manifestări ale eşecurilor adaptative şi ale insucceselor în lupta cu agresiunile biologice, fizice şi chimice. Boala, prin multitudinea şi varietatea de forme şi stadii de manifestare, creează obstacole în calea integrării omului, cu toate valenţele sale fizice, mentale şi sociale, în structurile ecosistemului său. Trecerea de la sănătate la boală se face, în general, stadializat, dar există o netă diferenţă între bolile transmisibile, în care domină trecerea „pe termen scurt", şi bolile netransmisibile, cu trecerea de la sănătate la boală realizată „pe termen lung şi foarte lung". De aceea, diagnosticul sănătăţii sau al bolii se va putea pune în condiţiile în care reuşim să depistăm aceste stări intermediare de „post-sănătate" sau de „pre-boală".

În cadrul noţiunii de boală includem mii de entităţi nosologice, iar fiecare dintre acestea au stadialităţi, uneori greu de definit. De aici rezultă că medicul, şi îndeosebi cel de medicină generală, de familie, trebuie să aibă capacitatea de a stabili nu numai tipurile de sănătate, dar şi de boală, pentru a realiza o prevenţie, un diagnostic şi o terapie precoce şi cu eficienţă maximă (16). În alternativa sănătate-boală, de-a lungul existenţei speciei umane s-au impus relaţiile legice ale stării de sănătate prin multitudinea întâmplărilor – epidemii, cataclisme, calamităţi. Starea de sănătate a unei populaţii reprezintă un raport care cuprinde deopotrivă trăsăturile esenţiale ale umanităţii, dar în acelaşi timp şi caracteristicile factorilor de morbiditate care pot să aibă un rol determinant, iar în anumite limite influenţează dezvoltarea somatică şi psihică a colectivităţii umane (43, 56).

În trecerea de la sănătate la boală s-a pus în evidenţă rolul unui număr mare de factori. De altfel, cele mai

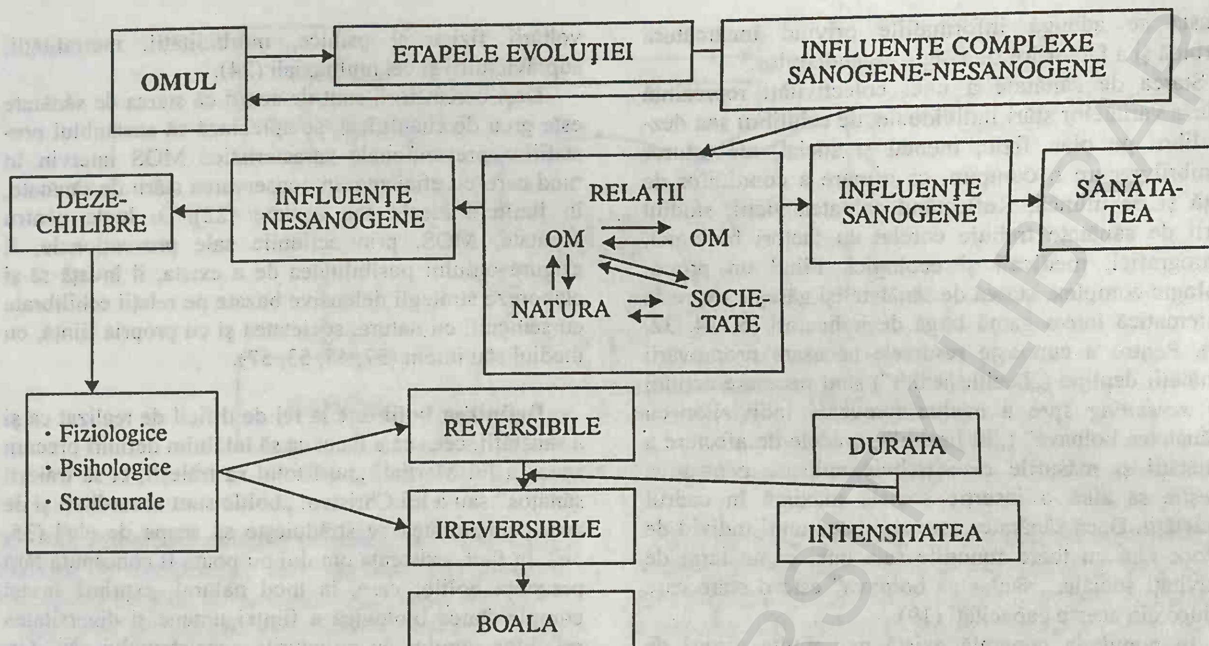


Fig. 3. *Schema interrelaţiilor complexe care condiţionează starea de sănătate sau boală*

multe boli sunt considerate astăzi ca plurifactoriale. În etiologia acestora pot fi implicaţi mai mulţi factori de risc. Boala apare ca rezultat necesar al întrunirii factorilor etiopatogenici (necesitate) în momentul când un factor declanşator (întâmplarea) intersectează lanţul factorilor necesari (21, 64, 72). Pentru evaluarea factorilor care ar putea fi implicaţi în producerea bolii, este necesar a se aprecia, în mod dinamic la nivel populaţional, în cadrul supravegherii epidemiologice prevenţionale, calitatea rezistenţei generale nespecifice şi specifice şi a capacităţii de adaptare la condiţiile din ecosistem a indivizilor şi grupurilor umane (45, 47, 54, 58, 69) (Fig. 3). În acest context îşi păstrează valabilitatea aprecierea lui I. Cantacuzino, după care „concepţia fiziologică a bolilor, alături de prevederea şi prevenirea lor sunt astăzi inseparabile de activitatea unui bun medic practician oricât de specialist ar fi el" (8).

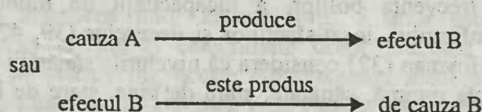
Cauzalitatea în medicina omului sănătos

Sănătatea, boala, ca şi însăşi viaţa, sunt supuse unor cauze, factori de agresiune care impun omului raporturi variate de cauzalitate, iar starea, existenţa lui este un efect al cauzelor. Dacă orice efect devine o cauză, atunci şi omul apare ca generator de noi efecte. Bolile pe care omul le înfruntă nu sunt stări anormale, ci sunt procese naturale ce rezultă în urma acţiunii unor cauze şi care provoacă anumite efecte (59, 61).

Bolile transmisibile (BT) şi netransmisibile (BNT), prin implicaţiile lor medicale şi socioeconomice, au impus dintotdeauna preocupări în direcţia depistării cauzelor şi realizarea analizelor de cauzalitate. Acceptarea, la un moment dat, a dezvoltării ştiinţelor, a etiologiei biologice (bolile transmisibile) şi fizico-chimice (bolile netransmisibile) a produs un salt în direcţia cunoaşterii cauzelor şi mecanismelor apariţiei şi evoluţiei bolilor la nivel populaţional (2, 3, 12). Conceptul cauzalităţii s-a dezvoltat rapid, devenind o componentă a determinismului, reflectând complexitatea conexiunii şi interacţiunii dintre cauză şi efect (21).

Epidemiologia ca ştiinţă de bază a medicinei preventive, a MOS, a furnizat acesteia, între metodele de lucru, şi pe cea a analizei de cauzalitate, cu o deosebită semnificaţie pentru elaborarea programelor de prevenţie şi combatere (1, 11, 33, 34). Descoperirea agenţilor de agresiune pentru sănătate, a factorilor de risc şi cunoaşterea naturii relaţiilor de cauzalitate pentru anumite entităţi morbide, transmisibile sau netransmisibile, constituie una dintre preocupările majore ale MOS.

În domeniul BT, apariţia şi evoluţia proceselor epidemiologice se explică adesea, în baza conceptului de cauzalitate, ca fiind relaţii cauzale simple, liniare, univoce în sensul: cauza produce efectul; aceeaşi cauză produce acelaşi efect; orice efect are o cauză. Acest tip de relaţii cauzale se poate exprima prin modelul :



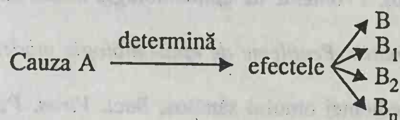
O asemenea relaţie cauzală este valabilă dacă ne referim numai la agentul etiologic (virus, bacterie etc.). Însă este cunoscut că, la constituirea şi evoluţia unui proces epidemiologic intervin şi alte cauze principale (sursa de agent patogen, moduri şi căi de transmitere, indivizi receptivi) sau cauze secundare (factori ai mediului natural sau social). Deci relaţia de cauzalitate nu mai poate fi privită, chiar şi în BT, ca fiind directă, simplă, univocă, ci trebuie admisă etiologia multicauzală, care explică structura şi modelarea procesului epidemiologic.

Dacă procesul epidemiologic este privit în lumina conceptului *interacţiunii cauzale*, înţelegem formele sale de manifestare (sporadică, endemică, epidemică, pandemică) şi putem elabora măsurile de prevenire şi combatere cele mai potrivite, mai eficiente. De asemenea, se pot realiza prognoze asupra evoluţiei stării de sănătate populaţională prin aproximarea sau abstractizarea unor interacţiuni factoriale posibile, a unor relaţii întâmplătoare (23, 29). Evaluarea raporturilor dintre necesitate şi întâmplare evidenţiază faptul că în cazul intervenţiei unui număr mare de condiţii interdependente se pot produce, prin intersectarea lor, efecte

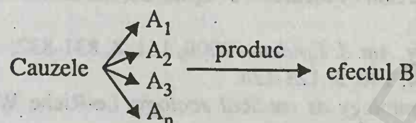
întâmplătoare cu influențe nesansogene, cu apariția unor manifestări, uneori grave, ale unui anumit proces epidemiologic. Aprecierea unui asemenea fenomen epidemiologic se face în corelație cu realitatea obiectivă, stabilită prin anchetă populațională (45, 48, 52).

Determinismul sănătății sau al bolii se exprimă în mod probabilistic luând în considerație atât factorii care intră obligatoriu în structura procesului epidemiologic, cât și cei care pot fi aparent independenți (31). Întâmplarea are rol în declanșarea unei boli când se găsesc în interrelații mai multe grupuri de cauze a căror cercetare evidențiază, într-un mod particular, multicauzalitatea unui fenomen epidemiologic (21, 36, 65). Relația cauzală se poate pune în evidență comparând frecvența observației cu frecvența așteptată. Relația cauzală cu semnificație statistică apare atunci când are o anumită frecvență. Obiectul de studiu al MOS fiind reprezentat de sănătatea umană și agenții de agresiune care o pot degrada, apare evident că realizarea acestui obiectiv presupune cunoașterea cauzelor morbidității infecțioase și neinfecțioase, cât și a sensului evoluției acesteia. Deci sunt necesare analize de cauzalitate la nivelul structurilor ecosistemului uman global (36, 40).

În cazul BNT cu etiologie recunoscută a fi pluricauzală, efectul este generat de un ansamblu de factori aflați în interacțiune. Relația cauzală este neunivocă, este multivocă, adică o cauză poate determina efecte multiple, după modelul:



sau efectul B este rezultatul acțiunii mai multor cauze după modelul :



Analiza cauzală permite evidențierea principalilor factori care măresc probabilitatea ca un individ sau un grup populațional să facă o anumită boală și, în același timp, să se realizeze o ierarhizare factorială. Asocierea multicauzală este specifică BNT, ceea ce explică caracterul complex al procesului epidemiologic în cadrul căruia se realizează adevărate „mixturi", „rețele" sau „lanțuri" cauzale, cu implicarea unor cauze principale și secundare, directe și indirecte. În cazul agenților biologici (BT), fiecare poate produce o anumită boală cu simptome caracteristice, ceea ce nu se întâmplă în patologia determinată de agenți fizici sau chimici (BNT).

Cantitatea și calitatea efectului vor depinde de elementele homeostaziei, iar uneori efectul poate fi paradoxal. Absența reacției, variabilitatea calitativă, cantitativă și temporală pot crea dificultăți în evaluarea relațiilor cauzale, dar nu pot nega prezența lor. Se va ține seama de faptul că fiecare individ dispune de particularitatea de reacție, ceea ce impune ca evaluările de cauzalitate să se facă atât pe grupuri populaționale, cât și pe indivizi. Factorii cauzali pot fi în relații de însumare sau potențare a efectelor, de antagonism sau de indiferență (60, 77). Pentru a stabili anumite asociații cauzale într-o populație, care în raport cu frecvența asocierii cauzale poate fi denumită „populație cu risc crescut", este necesar a se evalua riscul relativ și cel atribuit, în raport cu influența pe care o are neutralizarea unui factor cauzal în modificarea frecvenței sau formei de manifestare a procesului epidemiologic al unei anumite maladii.

În MOS, sunt hotărâtoare pentru promovarea sănătății și pentru prevenția bolilor realizarea studiilor populaționale asupra asocierii între diverse evenimente morbide și prezența, statistic semnificativă, a unuia sau mai multor factori de risc. Relațiile cauzale sau necauzale între prezența unor factori de risc și a unor boli într-o populație dată pot prezenta asocieri statistic nesemnificative; cu semnificație statistică (dar fără relație evidentă de la cauză la efect) și cu asociere cauzală semnificativă, directă sau indirectă. Pentru diferențierea relațiilor și asocierilor cauzale și necauzale între două sau mai multe evenimente morbide și anumite cauze se folosesc mai multe mijloace. Astfel, se stabilește precedența cauzei față de efect, care sunt particularitățile patologiei din punct de vedere istoric, geografic, populațional, forța și specificitatea asocierii cauzale, natura datelor clinice și de laborator etc. În final, tipul unei relații cauzale poate fi testat în cadrul unor investigații analitice și al unor experimente de laborator și epidemiologice.

Bibliografie

1. Băncilă O., *Cauzalitatea în filozofie și știință*, Ed. Științifică, București, 1966.
2. Beeley J.M., Smith D.J., Oakley E.H.N., Environmental hazard and health, *Brit. Med. Bull.*, 1993, 49, 2, 305-326.
3. Behrens R.H., Protecting the health of the international traveller, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1990, 84, 5, 611-613.
4. Blaxter M., *Helath and lifestyle*, Tavistock, Londra, 1990.
5. Blondel B., Kaminski M., Bréart G. *et al*, *Epidémiologie: méthodes et pratiques*, Flammarion, Paris, 1993.
6. Bologa V.L., Istoria medicinei preventive. În: *Istoria medicinei universale*, Bologa V.L., Bercuș C.I., Brătescu G., Vătămanu N. (coord.); Ed. Medicală, București, 1970.
7. Brătescu G., *Hipocratismul de-a lungul secolelor*, Ed. Științifică, București, 1968.
8. Brătescu G., Relația dintre medic și bolnav în decursul istoriei. În: *Filozofie și medicină*, Fl. Georgescu (coord.), Ed. Medicală, București, 1978.
9. Brătescu G., *Grija pentru sănătate. Primele tipărituri de interes medical în limba română (1581-1820)*, Ed. Medicală, București, 1988.
10. Brătescu G., *Către o sănătate perfectă. O istorie a utopismului medical*, Ed. Humanitas, București, 1999.
11. Breart G., Bouyer J., Méthodes épidémiologiques en évolution, *Epid. Santé Publ.*, 1991, 39, S5-S14.
12. Breiman R.F., Impact of technology in the emergence of infectious disease, *Epid. Reviews*, 1996, 18, 1-6.
13. Brotherston J., The next century of preventive medicine: prevention, *Roy Soc. Health*, 1977, 97, 1, 4-8.
14. Bryant J.H., Creese A. *et al.*: Les soins de santé primaires: que reste-t-il à faire?, *Forum Mond. Santé*, 1990, 11, 4, 391-401.

15. Burnand B., Camut Y., Quelle prévention au cabinet médical, *Méd. Hyg.*, 1994, 2012, 264-266.
16. Buşoi Gr., Restian A., Moldovan V.: Diagnosticul gradelor şi formelor de sănătate, *Viaţa medicală*, Bucureşti, 1984, 9, 427-430.
17. Califano J.A., Prevention in health care: an agenda for next 100 years, *Publ. Hlth. Rep.*, 1978, 93, 6, 600-602.
18. Ciufecu C., Ivan A., Sabău M., Anghelescu E., Bocşan I., Momente din istoria epidemiologiei româneşti, *Bact. Virus. Paraz. Epidem.*, Bucureşti, 1993, 38, 1-2, 3-7.
19. Cochrane A.L., The measurement of ill health, în cadrul 6th International Scientific Meeting on uses of epidemiology in planing health services; Primosten, Yugoslavia, aug. 29-sept. 3, 1971.
20. Dab W., Santé publique, médecine générale et épidémiologie: une relation de bon sens, *Rev. Prat.*, 1991, 134, 945-950.
21. Dimitriu C. Gh., Necesitatea şi întâmplarea în medicină, *Filozofie şi medicină*; Fl. Georgescu (coord.), Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, 1978.
22. Doll R., Perspectives de l'action préventive, *Forum Mond. Santé*, 1983, 4, 3, 246-256.
23. Drăgănescu M., Viziunea sistemică şi realitatea. În: *Problematica sănătăţii azi şi în viitor*; M. Drăgănescu, C. Arseni (coord.), Ed. Acad. Române, 1984, 52-58.
24. Enăchescu D., Săvulescu G., Diagnosticul stării de sănătate, *Stud. Cerc. Biotechnol.*, 1978, 4, 46-58.
25. Enăchescu D., Sănătatea publică şi perspectivele ei. În: *Problematica sănătăţii azi şi în viitor*; M. Drăgănescu, C. Arseni (coord.); Ed. Acad. Române, Bucureşti, 1984, 60-66.
26. Fassin D., Santé publique et tiers monde. Nouveaux regards sur les problèmes actuels, *Rev. Prat.*, 1991, 124, 237-247.
27. Froberg D.G., Kane R.L., Methodology for measuring health – state preferences. I. Measurements strategies, *J. Clin. Epidem.*, 1989, 42, 4, 345-352.
28. Georgescu Fl., *Filozofie şi medicină*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.
29. Helman C.G., *Culture, health and illness*, Ed. Oxford Butterworth-Heiremann, Woburn M.A., 1994.
30. Hogan D.B., Health, disease and illness, *Canad. Med. Ass. J.*, 1987, 137, 1, 9-14.
31. Honari M., Boleyn T., *Health ecology. Health, culture and human – environment interaction*, Routlege, Londra, 1999.
32. Hoyman H.G., Our modern concept of health, *J. School Health*, Buffalo, SUA, 1972, 7, 121-129.
33. Ivan I.M., Ionescu Tr., Ivan A., Despre unele probleme ale cauzalităţii în epidemiologie, *Microbiologia*, Bucureşti, 1969, 3, 6-9.
34. Ivan A., Ionescu Tr., Duda R., Cauzalitatea în epidemiologie. În: *Epidemiologie generală*; Ivan A., Ionescu Tr., Duda R. (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1980, 102-115.
35. Ivan A., Date din istoria medicinei preventive. În: *Medicina omului sănătos. Probleme de epidemiologie modernă*; A. Ivan (coord.); Ed. Medicală, Bucureşti, 1993, 15-29.
36. Ivan A., Cauzalitatea în medicina omului sănătos. În: *Medicina omului sănătos. Probleme de epidemiologie modernă*; A. Ivan (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1993.
37. Ivan A., Sabău M., Implicaţiile epidemiologiei moderne în promovarea medicinei omului sănătos, *Bact. Virus. Paraz. Epidem.*, Bucureşti, 1993, 38, 1-2, 8-13.
38. Katz D.L., *Epidemiology, biostatistics and preventive medicine review*; W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, SUA, 1997.
39. Kind P., Gudex C.M., Measuring health status in the community: a comparison of methods, *J. Epid. Comm. Hlth.*, 1994, 48, 1, 86-92.
40. Krieger N., Smith G.D., Seeking causal explanations in social epidemiology, *Am. J. Epidem.*, 2000, 151, 8, 831-832.
41. Lawrance J.R., Medical education in the next 50 years, *Med. J. Austr.*, 1984, 140, 3, 123-124.
42. Le-Riche W.H., Milner J., The measurement of health status. În: *Epidemiology as medical ecology*; Le-Riche W.H., Milner J. (coord.); Churchill-Livingstone, Edinburgh, Londra, 1971, 81-107.
43. Lekarev L.G., Prophylactic priority the most important deontological requirement of contemporary epoch, *Santé Publ.*, 1979, 4, 332-335.
44. Levi L., Définitions et aspects conceptuels de la santé en milieu professionnel. În: *Les facteurs psycho-sociaux en milieu de travail et leurs rapports à la santé*; Kalimo R., El-Batawi M.A., Cooper C.L. (coord.), OMS, 1988, 9-15.
45. Matillon Y., Epidémiologie et évaluation en médecine, *Rev. Epidém. Santé Publ.*, 1994, 42, 475-478.
46. Moldoveanu V., Restian A., Buşoi Gr., Bazele diagnosticului clinic al sănătăţii, *Viaţa medicală*, Bucureşti, 1986, 3, 139-142.
47. Oglesby P., The last twenty-five years of the American Epidemiological Society, 1972-1996, *Am. J. Epidem.*, 1998, 1, 104-116.
48. Ottenbacher K.J., Quantitative evaluation of multiplicity in epidemiology and public health research, *Am. J. Epid.*, 1998, 147, 7, 615-620.
49. Paccaud F., Gutzwiller F., État de santé de la population et médecine préventive, *Méd. Hyg.*, 1992, 1920, 339-342.
50. Popescu Gr., Conceptul „starea de sănătate". Implicaţii şi orientări. În: *Filozofie şi medicină*; Fl. Georgescu (coord.) , Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.
51. Prince E.O., Welfare status illness and subjective health definition, *Amer. J. Publ. Health.*, 1978, 9, 865-870.
52. Prost A., Jancloes M., Choix et prise de décision en santé publique: le rôle de l'épidémiologie, *J. d'économie méd.*, 1991, 9, 3, 131-143.
53. Qualls N.L., Teutsch S.M., The role of prevention effectiveness in the development, implementation and evaluation of public health prevention strategies, *Curr. Issues Public Health*, 1996, 2, 165-169.
54. Reid D.D., International studies in epidemiology, *Amer. J. Epidem.*, 1975, 102, 6, 469-476.
55. Restian A., Moldovean V., Buşoi Gr., Diagnosticul de sănătate, un demers sistemic asupra proceselor de reglare, *Viaţa medicală*, Bucureşti, 1983, 12, 537-541.
56. Restian A., Feed-back and feed-before in biological system, *Kybernetic*, 1978, 3, 317-319.
57. Rose I., High-risk and population strategies of prevention: ethical considerations, *Ann. Med.*, 1989, 21, 6, 409-412.
58. Sackett D.L., Haynes R.B., Tucwell P., *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medecine*; Little Brown and comp., Boston, 1991.
59. Saracci R. Quelle santé pour qui? Un défi pour l'épidémiologie, *Forum Mond. Santé*, 1998, 19, 3-5.

60. Săhleanu V., Aspecte ale relaţiilor cauzale în medicină. În: *Filozofie şi medicină*; sub red. Fl. Georgescu; Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.
61. Săhleanu V., Din evoluţia concepţiilor despre medicina omului sănătos. În: *Apărarea sănătăţii, ieri şi azi*; sub red.: Gh. Brătescu ; Ed. Medicală, Bucureşti, 1984, 455-464.
62. Smith R., Long live health promotion, *Brit. Med. J.*, 1986, 293, 6 dec., 1457-1459.
63. Thom D.H., Preventive medecine and public health, *West J. Med.* (WJM), 1994, 161, 1, 57-66.
64. Torrance G.W., Utility approach to measuring health – related quality of life, *J. Chr. Dis.*, 1987, 40, 6, 593-600.
65. Twigg L., Health-based geographical information systems: their potential examined in the light of existing data sources, *Soc. Sci. Med.*, 1990, 30, 143-155.
66. Vincent B., La prévention: une épreuve pour le médecin et la maladie, *Rev. Prat.*, 1993, 7, 225, 37-47.
67. Wall S., Epidemiology for prevention, *Intern. J. Epidem.*, 1995, 24, 4, 655-664.
68. Ware J.E., Standards for validating health measures: definition and content, *J. Chr. Dis.*, 19987, 40, 6, 473-480.
69. Webber R., *Communicable disease epidemiology and control*; CAB International, Wallingford, Marea Britanie, 1996.
70. *** Healthy people 2000: national health promotion and disease *pre*vention objectives for year 2000, *MMWR*, 1990, 689-697.
71. *** Renaissance of public health, *Lancet*, 1990, 336, 8723, 1124-1128.
72. *** Health and the environment: a global challenge, *Bull. WHO*, 1992, 70, 4, 409-413.
73. *** La famille et la santé, *Rap. Trim. Stat. Sanit.*, OMS, 1994, 46, 6, 1-29.
74. *** Prevention and control of communicable diseases, *Weekly Epid. Rec.*, 1995, 19, 133-136.
75. *** The future of preventive medicine, *Prev. Med.*, 1996, 25, 73-81.
76. *** Life in the 21st century. A vision for all, *The World Health Report*, 1998.
77. *** Changes in the public health system, *MMWR*, 1999, 48, 50, 1141-1147.
78. *** Community indicators for health. Related quality of life United States, 1993-1997, *MMWR*, 2000, 49, 13, 281-296.
79. *** *Probleme globale ale omenirii: starea lumii 2000*; Ed. Tehnică, Bucureşti, 2000 (după Worldwatch Institute, New York).
80. *** Forecasting in communicable disease, *Weekly Epid. Rec.*, 2000, 10, 10 martie, 80-84; *Ibid.*, 2000, 16, 21 aprilie, 126-132.
81. *** An integrated approach to communicable disease surveillance, *Weekly Epid. Rec.*, 2000, 75, 1, 1-8.

Capitolul II

Epidemiologia

Aurel Ivan

Date generale şi definiţii

Epidemiologia contemporană exprimă preocuparea fundamentală a medicinei preventive, a medicinei omului sănătos (MOS), pentru cunoaşterea fenomenelor şi factorilor sanogeni sau nesanogeni la nivelul colectivităţilor umane, în vederea promovării primilor şi a neutralizării celor din urmă (12, 33, 34, 59, 65, 119). Originea noţiunii de epidemiologie derivă din grecescul *epi* = peste şi *demos* = popor, grup, colectivitate, şi semnifică faptul că această ştiinţă are în preocupările sale problemele sănătăţii şi ale bolii abordate la nivel de colectivitate, populaţional (53, 55). De-a lungul vremurilor s-au realizat multe definiri ale epidemiologiei. Nici una însă nu a reuşit să redea complexitatea preocupărilor acestei ştiinţe care are în vedere ecosistemul uman global, cu numeroasele sale interrelaţii structurale sanogene sau nesanogene (56, 66, 86, 101). De aceea, vom reda, fără a comenta, câteva dintre aceste definiţii, care pot, la fel de bine, să evidenţieze preocupările epidemiologie moderne (30, 37, 87, 95, 105, 112). Epidemiologia este ştiinţa care se ocupă cu manifestările extensive ale bolilor contagioase (Ch. Dopter, 1925) (21). Deşi epidemiologia a apărut ca ştiinţă sau doctrină a epidemiilor, o analiză atentă permite definirea ei ca fiind ştiinţa manifestărilor de masă ale bolilor infecţioase sau ca istorie naturală a acestora (W.H. Frost, 1927) (32). Epidemiologia, prin metodologia sa complexă, este ştiinţa care, în afara unor observaţii directe la nivel populaţional, permite un şir de raţionamente, abstractizări, deducţii, concluzii, generalizări, extrapolări şi prognoze (W.H. Frost, 1936) (53). Epidemiologia este ştiinţa medicală care se ocupă cu studiul frecvenţei şi repartiţiei bolilor, atât transmisibile, cât şi netransmisibile, cu decesele şi invalidităţile determinate în grupurile populaţionale umane, ca şi cu factorii care influenţează apariţia bolilor şi tendinţele de morbiditate în colectivităţi (OMS, Bruxelles, 1967) (121). Epidemiologia este ştiinţa care realizează studierea frecvenţei maladiilor în diverse grupuri populaţionale, a evoluţiei lor, şi permite elaborarea de ipoteze asupra etiologiei şi prevenţiei acestor maladii (Cl. Rouquette, D. Schwartz, 1970) (53). Epidemiologia este o metodă a raţionamentului despre boli şi se ocupă cu deducţiile care derivă din observaţiile asupra fenomenelor morbide din grupurile populaţionale (D. Lilienfeld, 1978) (73). Epidemiologia, prin studiile efectuate, permite a se ajunge la identificarea

fenomenelor morbide de masă, la cunoaşterea cauzelor care au determinat apariţia şi/sau au favorizat extinderea acestora (Gr. Teodorovici, 1978) (31, 106). Epidemiologia este ştiinţa care se ocupă cu analiza cantitativă a circumstanţelor în care apar procesele morbide, inclusiv traumatismele, în grupuri populaţionale, cu factorii care afectează incidenţa acestor procese, distribuţia şi răspunsurile gazdei şi foloseşte aceste cunoştinţe pentru prevenţie şi combatere (A.S. Evans şi J.H. Abramson, 1979) (1, 26). Epidemiologia este un instrument de orientare a politicii medico-sanitare a unei naţiuni (M. Terris, 1981) (112). Epidemiologia este ştiinţa de bază a activităţii medicale în colectivităţi, responsabilă cu acţiunile pentru sănătatea populaţională (J. Dutertre, 1983) (23). Epidemiologia este ştiinţa care are ca obiect de studiu apariţia, repartiţia şi determinanţii stării de sănătate şi ai bolilor în populaţiile umane (F. Gremy, 1984) (53). Epidemiologia este ştiinţa care studiază, într-o anumită populaţie, folosind metode specifice de raţionament, raporturile existente între o maladie transmisibilă ori netransmisibilă sau un fenomen de sănătate determinat şi diverşi factori care ar putea influenţa apariţia, frecvenţa, distribuţia şi evoluţia (A. Jammal, R. Allard, G. Loslier, 1989) (56).

Dacă am ţine seama de aceste definiţii, ca şi de faptul că epidemiologia a apărut şi s-a dezvoltat ca o necesitate obiectivă legată de nevoia de a cunoaşte cauzele bolilor, caracteristicile acestora, mecanismele care stau la baza apariţiei şi evoluţiei proceselor epidemiologice, dar şi pentru a găsi metode şi mijloace de prevenţie şi combatere a situaţiilor de risc, a prebolii şi bolii, definiţia epidemiologiei moderne şi, implicit, a MOS ar putea fi : *Epidemiologia este ştiinţa medicală care se ocupă, în cadrul unei cooperări multidisciplinare, cu identificarea factorilor de agresiune pentru sănătate, cu stabilirea mijloacelor şi metodelor de neutralizare a acţiunii lor asupra grupurilor populaţionale cu risc crescut, cu depistarea şi lichidarea proceselor epidemiologice, a stării de preboală şi boală şi cu elaborarea programelor de protecţie globală a sănătăţii* (47, 48, 67).

Scurt istoric

Epidemiologia a apărut şi s-a dezvoltat din necesitatea de a explica, preveni şi combate anumite fenomene nesanogene cu care era confruntat omul. De aceea, epidemiologia are o istorie bogată, incluzând mai multe etape, între care amintim pe cea prehipocratică, hipocratică, prepasteuriană, pasteuriană şi frostiană (21, 23, 28, 35, 41, 53). În *etapa prehipocratică*, omul, bazat pe observarea accidentală şi instinctuală a fenomenelor şi riscurilor provenind, îndeosebi, din natură, încerca să stabilească unele relaţii de cauzalitate, să le explice de pe poziţii mistico-religioase şi, în final, să încerce a-şi proteja sănătatea şi viaţa. *Etapa hipocratică* (Hipocrat, 460-377 î.Hr.) marchează un prim salt către o medicină preventivă. Etapa aceasta a fost dominată de observaţiile şi cercetările „epidemiologice" ale lui Hipocrat, considerat „părintele epidemiologiei"; între numeroasele sale scrieri, se găsesc şi lucrările intitulate: *Despre epidemii, Despre ape, vânturi şi locuri*, evidenţiind astfel cunoaşterea elementelor structurale ale procesului epidemiologic, majoritatea evaluărilor hipocratice fiind valabile şi astăzi. În aceasta etapă, epidemiologia, predominant observaţională, capătă valenţe descriptive şi analitice, relaţiile de cauzalitate privind sănătatea şi boala sunt explicate şi pe baze obiective, materiale. Prevenţia devine principala orientare a medicinei, urmărind semnificaţiile dictonului hipocratic după care: „Este mai uşor (şi mai ieftin – n.n.) să previi decât să tratezi o boală". Astfel, epoca hipocratică a însemnat un pas major spre abordarea ştiinţifică a conceptului de sănătate şi boală, iar prevenţia a fost ridicată la rang de doctrină. Condiţionând sănătatea şi boala de structurile naturale şi sociale ale ecosistemului uman, şcoala hipocratică a deschis calea cunoaşterii şi acceptării cauzelor şi mecanismelor producerii bolilor, care erau privite ca rezultat al dezechilibrului mediului intern, urmare a unor relaţii ale omului cu condiţiile sale de viaţă, de factură naturală sau socială. *Etapa prepasteuriană* este dominată de cercetările lui Graunt, Jenner şi ale altor epidemiologi din Franţa, Anglia şi Germania. În general, are loc dezvoltarea epidemiologiei hipocratice sub puternice influenţe generate de descoperirile ştiinţifice din variate domenii medicale şi nemedicale. Până în secolul al XV-lea, epidemiologia nu avea un statut propriu, preocupările şi metodele specifice ei se regăseau în variate activităţi medicale, care erau predominant prevenţionale, şi în cele sociale. De aici şi denumirea de medicină socială atribuită un timp epidemiologiei. Bazele epidemiologiei moderne se pun o dată cu lucrările lui Graunt, comunicate în anul 1662, cu privire la evaluarea proceselor epidemiologice ale unor boli pornind de la analiza „biletelor de deces". Urmează, în perioada 1717-1653, studiile lui J. Lind asupra epidemiologiei, prevenţiei şi combaterii scorbutului, prima boală neinfecţioasă studiată prin metode epidemiologice (53). În 1747 se adaugă cercetările de epidemiologie retrospectivă, de prevenţie şi combatere a infecţiilor nosocomiale cauzate de streptococ, realizate de I.P. Semmelweis, care pune astfel şi bazele asepsiei şi antisepsiei, utilizând substanţe chimice. W. Farr, la 1839, în cele 40 de lucrări, publică observaţiile sale epidemiologice asupra morbidităţii pe diverse cauze şi categorii populaţionale. Farr elaborează noţiunile de risc, imunitate de grup, prevalenţă, incidenţă, studii retrospective şi prospective etc. J. Sutherland şi J. Snow, în perioada 1849-1854, studiază pentru prima dată în condiţii „de teren" epidemiologia holerei din Anglia şi America, stabilind transmiterea prin consum de apă contaminată, şi indică măsurile corespunzătoare de prevenţie şi combatere. Este astfel elaborată tehnica anchetei epidemiologice „în teren", acolo unde apare şi evoluează un proces epidemiologic (59). La 1850, se reuneşte la Londra „Societatea epidemiologică", cu participarea a numeroşi epidemiologi şi specialişti în statistică medicală, aflată în plină afirmare. Cu această ocazie, Babington declara că: „statistica medicală ne oferă un mijloc nou şi eficient de a demonstra adevărul în medicină" (53). În această epocă se pun bazele epidemiologiei moderne, în America de Nord, prin contribuţia a numeroşi epidemiologi, între care amintim pe O.W. Homes, W. Genrard, J. Nott, G.S. Shattuck, E. Jervis *et al.*(53). În *etapa pasteuriană*, epidemiologia şi medicina preventivă, în general, realizează al doilea mare salt câştigând, prin cercetările lui Pasteur şi savanţii din şcoala sa (Koch, Roux, Yersin, Calmette, Ramon, Behring, Kitasato ş.a.), o armă imbatabilă reprezentată de vaccinuri. La acestea, se adaugă în scurt timp serurile prevenţionale şi un număr de decontaminanţi chimici. După Jenner, Pasteur

devine al doilea vaccinolog, descoperitor şi practician din existenţa omenirii, iar ca omagiu pentru înaintaşul său propune introducerea noţiunilor de vaccin şi vaccinare, ceea ce Academia de Ştiinţe din Franţa aprobă. *Etapa frostiană* constituie epoca renaşterii epidemiologiei. W.H. Frost, profesor de epidemiologie la Johns Hopkins University, împreună cu Reed, elaborează, în 1928, modelele matematice în epidemiologie şi folosesc modelul de „mecanică analoagă", reprezentat de un set de bile de culori diferite care, impulsionate de una singură, simulează modul de transmitere a agenţilor patogeni, formarea surselor (bolnavi, purtători) şi dezvoltarea epidemiilor. Se demonstrează, astfel, o parte dintre legităţile care guvernează apariţia, evoluţia şi stingerea unui proces epidemiologic la nivel populaţional (32, 53). Istoria epidemiologiei din România, la fel cu cea din majoritatea ţărilor Europei, se regăseşte în istoria medicinei acestor ţări, care reflectă diversitatea şi vechimea preocupărilor de medicină preventivă orientată, în mod predominant, spre bolile transmisibile, cu tendinţă la evoluţii epidemice şi cu frecvenţă ridicată a deceselor.

Epidemiologia modernă s-a dezvoltat în condiţiile evoluţiei generale a societăţii umane, reflectând modificările produse ecosistemului uman de revoluţia industrial-tehnologică şi cea tehnico-ştiinţifică, care a parcurs cu rapiditate o epocă ce începe cu anul 1680, când Denis Papin a descoperit forţa elastică a vaporilor de apă, marcată la 1784 de James Watt, care a inventat maşina cu aburi, continuând cu descoperirea microprocesoarelor, în anii 1980-1981, mai apoi a calculatoarelor miniaturizate, culminând cu super-computerul SX-4 comercializat în 1995 de către concernul japonez NEC şi care poate efectua un trilion de operaţii pe secundă, adică atât cât ar realiza un om ce ar lucra 31.000 de ani fără pauză. La acestea se pot adăuga şi beneficiile pentru medicină, în general, şi pentru cea preventivă, în special, oferite de ingineria genetică, biologia moleculară, finalizarea proiectului „Genomul uman", cu dezvoltarea, în continuare, a epidemiologiei genetice (2, 3, 27, 36, 46, 54, 60, 81). Şi pentru epidemiologia modernă putem aprecia o evoluţie în mai multe etape şi anume: preindustrială, a revoluţiei tehnico-industriale şi a revoluţiei tehnico-ştiinţifice (9, 19, 33, 35, 53). În *etapa preindustrială*, se creează condiţii ca epidemiologia să devină o ştiinţă observaţional-descriptivă, care oferă însă explicaţii predominant empirice pentru etiologia bolilor. În această etapă s-au stabilit multe relaţii între starea de sănătate şi „calitatea" aerului, apei, solului, alimentelor, cu anumite raporturi ale omului cu animalele, păsările şi insectele sau cu perioadele bogate în fenomene naturale. Observaţii deosebite s-au realizat în acele vremuri, pentru bolile „hiperepidemice" ca: pesta, holera, variola, lepra, gripa ş.a. Deşi pentru prevenţia şi combaterea acestor maladii se apela la „forţe supranaturale", se foloseau şi metode şi mijloace, unele valabile şi astăzi, ca: izolarea, părăsirea locurilor „blestemate", incinerarea cadavrelor şi a obiectelor contaminate etc. *Etapa revoluţiei tehnico-industriale* s-a caracterizat prin realizarea a numeroase descoperiri în cele mai variate domenii, între care un loc prioritar îl ocupă biologia şi chimia. Aceste descoperiri au permis epidemiologiei să-şi elaboreze noi metode de investigare a sănătăţii şi bolii, ca fenomene care se desfăşoară la nivel populaţional (18, 19, 33, 35). În aceste condiţii, epidemiologia devine din observaţional-descriptivă şi analitică, având astfel capacitatea de a elabora măsuri de prevenţie şi combatere cu eficienţă tot mai sporită. Se produce, în această etapă, primul „asalt" epidemiologic de anvergură mai ales asupra bolilor transmisibile, ceea ce se consideră a fi prima revoluţie în epidemiologie. Metoda observaţiei şi cele descriptivă şi analitică au beneficiat de experimentul epidemiologic natural (observarea, descrierea şi analiza datelor furnizate de o manifestare epidemică) sau artificial (realizat pe bază de programe) în laborator şi în colectivităţile populaţionale. Sunt experimentate o seamă de vaccinuri, decontaminanţi chimici, medicamente, seruri prevenţionale şi terapeutice. Aducerea în stadiul de eradicare a unora sau sub control a majorităţii bolilor transmisibile, pe arii largi de pe glob, a crescut prestigiul epidemiologiei şi al medicinei preventive în ansamblul ei, întărindu-i poziţia de „ştiinţă de bază" a MOS. *Etapa revoluţiei tehnico-ştiinţifice* care, în diferitele ei forme şi subetape se desfăşoară şi în prezent, se caracterizează printr-o dezvoltare impetuoasă a tuturor ştiinţelor, ceea ce a creat condiţii pentru edificarea unei epidemiologii moderne. Aceasta devine deosebit de eficace, urmare a acumulării unui bogat arsenal de mijloace şi metode de intervenţie la nivel populaţional pentru a realiza prevenţia şi combaterea bolilor, indiferent de natura lor cauzală, şi de a promova sanogeneza. Această etapă este considerată a corespunde celei de a doua revoluţii în epidemiologie, care îşi lărgeşte tot mai mult câmpul de acţiune, ca urmare a profundelor schimbări survenite în natura interrelaţiilor din cadrul ecosistemului uman global. De fapt, această perioadă a epidemiologiei moderne a bolilor transmisibile şi netransmisibile a început în urmă cu câteva decenii, o dată cu aportul adus de cercetările populaţionale multidisciplinare în cunoaşterea şi neutralizarea unor factori de risc implicaţi în producerea bolilor cardiovasculare, a cancerului, a bolilor de nutriţie, a bronhopneumopatiilor cronice obstruante, a malformaţiilor congenitale ş.a. (71, 72, 111, 112).

Cercetările epidemiologice de amploare au furnizat informaţii remarcabile asupra etiologiei şi a prevenţiei unui mare număr de boli cu răspândire populaţională, în timp ce încă mai rămân neclare unele mecanisme fiziopatologice care intervin. Cele mai multe cunoştinţe despre procesul apariţiei şi răspândirii bolilor netransmisibile sunt rezultatul unor studii epidemiologice populaţionale, naţionale şi colaborativ-internaţionale, în fapt şi o extrapolare a experienţei câştigate în lupta pentru prevenţia şi combaterea bolilor transmisibile (5, 7, 45, 49, 50, 53, 61). Fundamentarea unui concept epidemiologic în abordarea riscurilor pentru sănătate, specifice epocii moderne, este justificată şi de faptul că procesele epidemiologice ale celor două grupuri de boli prezintă structuri şi interrelaţii factoriale similare (17, 68, 86). De aceea, se consideră că cea de a doua revoluţie a însemnat pentru epidemiologie o importantă metamorfoză, preocupările sale extinzându-se şi în domeniul bolilor netransmisibile. Astfel, epidemiologia şi-a depăşit în mod spectaculos graniţele sale originare (8, 62, 71, 72, 94).

Epidemiologia şi medicina omului sănătos

Epidemiologia, ca ştiinţă de bază a medicinei preventive, a căpătat, prin forţa lucrurilor, un statut

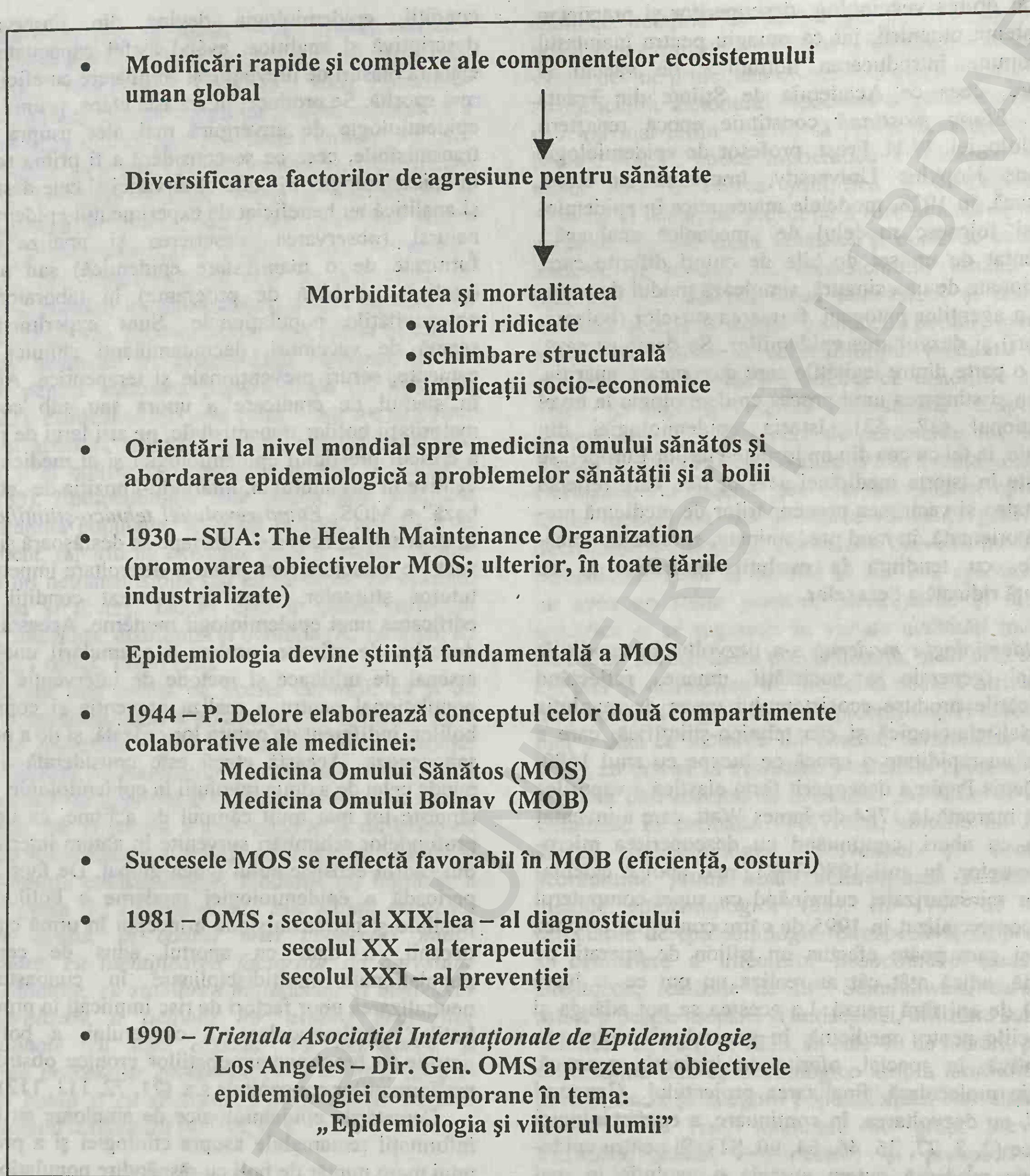


Fig. 1. *Revoluţia tehnico-ştiinţifică, epidemiologia şi medicina omului sănătos*

deosebit în cadrul medicinei omului sănătos (MOS), dezvoltându-se concomitent ca disciplină academică şi practică, prezentând un mare interes în toate domeniile promovării sănătăţii populaţionale (15, 25). Folosind experienţa îndelungată şi metodologia verificată în practica epidemiologică, MOS dispune de toate condiţiile pentru a se angaja într-un amplu proces de ameliorare a calităţii vieţii omului contemporan şi a generaţiilor viitoare (82, 122, 125, 131). MOS are acum posibilitatea să demonstreze că, deşi omul contemporan (şi cel al viitorului) este supus unor acţiuni puternice ale factorilor de agresiune fizică, chimică şi biologică, adesea intervenind ca o mixtură de agenţi agresionali, sanogeneza va putea fi promovată pe parcursul unei vieţi tot mai îndelungate. Evaluarea preocupărilor epidemiologiei pentru apărarea sănătăţii omului privit în interrelaţiile sale complexe din ecosistem evidenţiază faptul că obiectivul major ale epidemiologiei este identic cu cel al MOS, şi anume: crearea unui sistem global de protecţie a sănătăţii colectivităţilor umane, care să asigure reducerea continuă a numărului celor nevoiţi să apeleze de timpuriu la proceduri medical-reparatorii sau recuperatorii (medicina omului bolnav – MOB) (Fig.1).

Prognozele epidemiologice şi eco-socio-epidemiologice arată că transformările ecosistemului uman vor fi şi mai profunde în deceniile următoare, ceea ce impune cu şi mai mare acuitate promovarea prevenţiei, a MOS, care poate să îmbunătăţească calitatea vieţii în condiţiile asigurării protecţiei active a structurilor şi funcţiilor organismului uman înainte, în timpul şi după concepţie, prin activităţi la nivel populaţional (9, 14, 109, 124). Epidemiologia, ca şi MOS în ansamblul ei, are un rol major în îngrijirile primare de sănătate întrucât, prin metodologia şi metodele sale, permite realizarea de studii populaţionale privind influenţa diverşilor factori biologici, naturali şi sociali asupra sănătăţii şi a bolilor (63). Aceasta constituie strategia de bază a îngrijirii sănătăţii populaţionale pe care epidemiologia o priveşte în corelaţie cu anumite evenimente petrecute în comunităţile umane în raport cu timpul şi spaţiul. Epidemiologia, cu bogata sa experienţă, devine suportul legic al

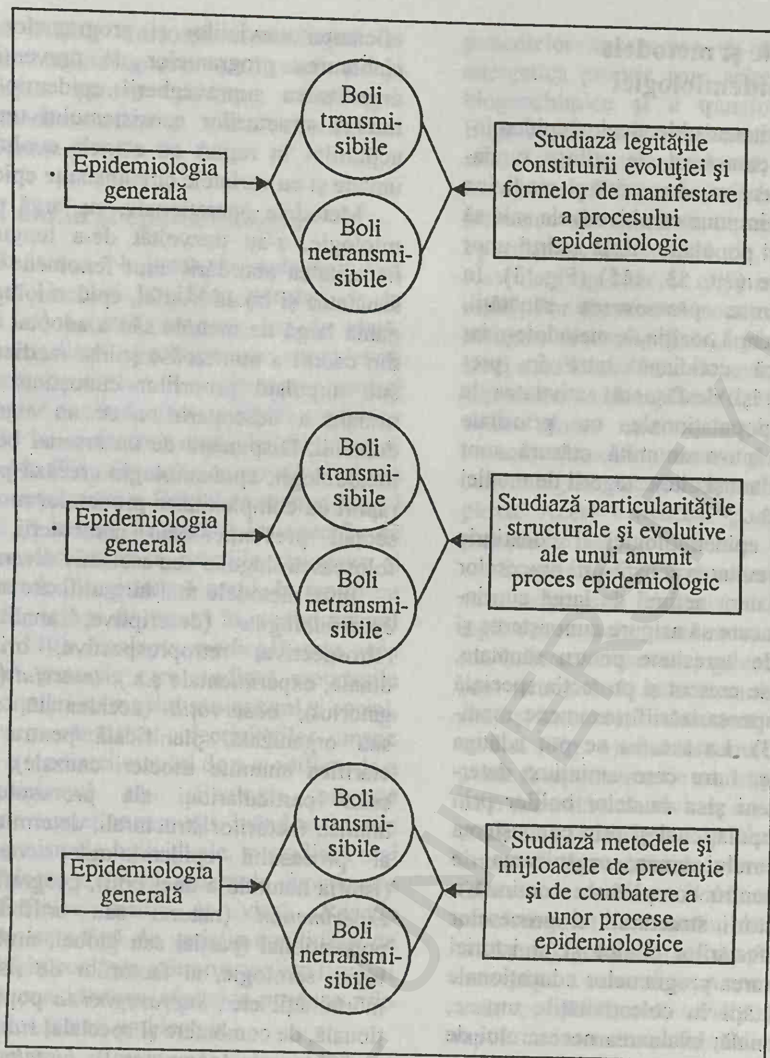


Fig. 2. *Compartimentele epidemiologiei moderne*

MOS, care, la rândul său, exprimă orientarea superioară a medicinei preventive corespunzătoare cerinţelor de progres, de îmbunătăţire a calităţii vieţii. Epidemiologia furnizează MOS metodologia necesară pentru reorientarea strategică a mijloacelor medicinei în direcţia protecţiei şi promovării sănătăţii, a creşterii performanţelor fizice şi intelectuale şi a prelungirii vieţii creatoare a omului (126).

Epidemiologia modernă, ca şi MOS pe care o „slujeşte" acum, are între obiectivele sale fundamentale şi realizarea educaţiei pentru sănătate a individului, familiei şi colectivităţii, element esenţial pentru creşterea răspunderii populaţionale faţă de acţiunile de promovare a sanogenezei, expresie a caracterului preventional populaţional al medicinei prezentului şi viitorului (127). Pe măsura dezvoltării şi diversificării interrelaţiilor omului cu mediul său ecologic (componentele naturale şi sociale), sănătatea acestuia este supusă unor riscuri biologice şi fizico-chimice, iar patologia a căpătat un polimorfism deosebit. În plus, în mod variat de la o zonă geografică la alta, au apărut noi raporturi între bolile transmisibile (BT) şi netransmisibile (BNT) privite la nivel populaţional (108, 116, 123). În acest context, epidemiologiei i s-a impus, în mod legic, să se preocupe de toate aspectele care privesc promovarea sănătăţii omului. De aceea, nu există nici un fenomen sanogen sau nesanogen, la nivel populaţional, care să nu privească epidemiologia (5, 12, 14, 18). În afară de epidemiologia bolilor transmisibile şi a celor netransmisibile, s-au dezvoltat compartimente de epidemiologie ocupaţională, a mediului natural şi social, a nutriţiei, a geneticii umane, moleculară, a accidentelor de circulaţie, a voiajorilor, a dezastrelor etc. (50, 69, 75, 91, 99, 115, 117, 129, 130).

Privită în ansamblul ei, la nivelul dezvoltării actuale, epidemiologia poate fi împărţită în: epidemiologie teoretică (generală şi specială) şi epidemiologie practică, ambele cu preocupări atât în domeniul BT, cât şi al BNT (48, 50, 53, 55) (Fig. 2). *Epidemiologia generală* se ocupă cu studiul factorilor şi mecanismelor guvernate de legi general valabile (biologice, ecologice, sociologice, economice) care condiţionează protecţia sănătăţii, ca şi cele implicate în apariţia, evoluţia şi stingerea proceselor epidemiologice (a stărilor morbide cu extindere populaţională). *Epidemiologia specială* realizează particularizarea cunoştinţelor despre un anume proces epidemiologic (hepatită virală, angină cauzată de streptococul betahemolitic grup A, gripă etc.), în vederea elaborării celor mai eficiente programe de prevenţie şi combatere. *Epidemiologia practică* dispune de programe, metode şi metodologii comune sau particulare (anchete epidemiologice, programe de supraveghere, decontaminare, vaccinoseroprevenţie etc.) pentru prevenţia şi combaterea unor procese epidemiologice (20, 55).

Obiectivele generale şi metodele operaţionale ale epidemiologiei

Importanţa şi complexitatea obiectivelor epidemiologiei imprimă acesteia caracterul de ştiinţă fundamentală a medicinei preventive, denumită şi medicina omului sănătos (MOS), şi impune ca obiectivele sale să se realizeze numai la nivel populaţional, în cadrul unor cooperări multidisciplinare (29, 53, 115) (Fig. 3). În operaţiunile care urmăresc promovarea sănătăţii, specialistul epidemiolog ocupă poziţia de metodolog, iar activitatea epidemiologică cotidiană intră în preocupările medicilor care îşi desfăşoară activitatea la nivelul colectivităţilor populaţionale, cu prioritate medicii de familie, dar într-o anumită măsură sunt implicate în activităţi similare şi alte categorii de medici (88, 92, 98, 107, 111, 113).

Obiectivul major al epidemiologiei îl constituie promovarea sănătăţii prin evitarea constituirii proceselor epidemiologice în cadrul unor acţiuni de largă cuprindere spaţială şi temporală care să asigure cunoaşterea şi neutralizarea factorilor de agresiune pentru sănătate, stabilirea grupurilor cu risc crescut şi protecţia specială a acestora în cadrul „dispensarizării" (examene medicale programate) (40, 43). La acestea se pot adăuga numeroase alte obiective, între care amintim: determinarea factorilor sanogeni şi a cauzelor bolilor prin cercetări tip *screening* populaţional şi prin cunoaşterea particularităţilor ecosistemului uman; organizarea de cercetări populaţionale pentru completarea continuă a cunoştinţelor despre factorii structurali ai proceselor epidemiologice, ai manifestărilor clinice şi ai istoriei naturale a bolilor; elaborarea programelor educaţionale pentru promovarea sănătăţii în colectivităţile umane, prin cooperare populaţională; evaluarea necesarului de asistenţă medicală preventională şi a relaţiei costului şi eficienţei serviciilor şi programelor pentru sănătate; elaborarea programelor de prevenţie şi combatere; organizarea supravegherii epidemiologice la nivelul tuturor structurilor ecosistemului uman cu adaptarea acţiunilor în raport cu etapele evolutive ale societăţii umane şi cu variatele circumstanţe epidemiologice.

Metodele operaţionale, cu largă utilizare în epidemiologie, s-au dezvoltat de-a lungul vremurilor din necesitatea abordării unor fenomene complexe privind sănătatea şi boala. Astfel, epidemiologia şi-a elaborat o gamă largă de metode sau a adoptat şi adaptat metode din cadrul a numeroase ştiinţe medicale şi nemedicale, sub impulsul propriilor cunoştinţe acumulate şi ca urmare a descoperirilor ce au avut loc în diverse domenii. Dispunând de un arsenal bogat de metode şi metodologii, epidemiologia creează posibilitatea ca, în raport cu complexitatea proceselor morbide abordate cu scopul prevenţiei sau combaterii acestora, să se folosească singular sau asociativ diverse metode.

Între metodele mai larg utilizate amintim: *anchetele epidemiologice* (descriptive, analitice, prospective, retrospective, retroprospective, orizontale, longitudinale, experimentale ş.a.); *interviul* (anamneza, interogatoriul); *observaţia* (accidentală, spontan-asociativă sau organizată, planificată pentru a evidenţia sau clarifica anumite asocieri cauzale); *descrierea* diverselor particularităţi ale procesului epidemiologic; *analiza* factorilor structurali, determinanţi şi favorizanţi ai procesului epidemiologic; *comparaţia*: istorică (istoria naturală a unei boli), geografică, populaţională; *experimentul* (natural sau artificial); *screening*-ul populaţional (parţial sau global, multimodal): hematologic, serologic, al factorilor de risc, al morbidităţii, mortalităţii etc.; *supravegherea* populaţională: prevenţională, de combatere şi specială; *statistica*; *matematica*; *ordinatoarele* (computerul); *biotehnologiile* (vaccinuri

- **Obiectivul major:** Crearea unui sistem global de protecţie a sănătăţii colectivităţilor umane care să asigure reducerea continuă a numărului oamenilor nevoiţi să apeleze de timpuriu la prestaţii medicale reparatorii sau recuperatorii
- Dezvoltarea prestaţiilor de prevenţie primară prin cooperare populaţională realizată prin educaţie pentru sănătate
- Omul sănătos trebuie privit ca furnizor de mijloace materiale pentru prestaţiile de MOS şi MOB
- MOS şi epidemiologia pot transforma *„medicina – arta de a trata bolile"* în *„arta de a preveni bolile"*
- Prestaţiile de MOS şi epidemiologie pot face ca structurile ecosistemului uman să devină: *„clinici ale omului sănătos"*
- MOS poate asigura conservarea stării de sănătate populaţională pe termen lung şi la costuri accesibile

Fig. 3. *Unele dintre obiectivele epidemiologiei şi ale medicinei omului sănătos*

prin recombinarea ADN, anticorpi monoclonali cu înaltă specificitate, imunodiagnostic ş.a.); *deducţia şi prognoza*; *educaţia* pentru sănătate; *evaluarea* cost/beneficiului medico-sanitar şi social-economic al acţiunilor prevenţionale (16, 20, 74, 76).

Ecosistemul uman şi epidemiologia

Ecologia şi sănătatea. Noţiunea de ecologie a fost elaborată de Ernst Haeckel în 1866, pornind de la cuvintele greceşti *oikos* (casă, adăpost, loc de viaţă, economie) şi *logos* (ştiinţă). Ecologia este considerată ştiinţa care studiază, cu concursul a numeroase ramuri ale ştiinţelor biologice şi tehnice, interrelaţiile complexe dintre organismele vii şi factorii mediului de viaţă al acestora (6, 10, 44, 70). *Ecologia generală* studiază comportamentele vieţuitoarelor (iniţial se referea numai la animale, astăzi şi la om) în mediul lor specific de viaţă. *Ecologia umană* studiază reacţiile sanogene şi nesanogene pe care le înregistrează omul, în raport cu anumite condiţii de viaţă şi de muncă în mediul natural şi social (10, 22, 110). *Ecologia medicală* este acea ramură a ecologiei generale care studiază raporturile interumane şi ale omului cu mediul său natural şi social, ca şi riscurile pentru sănătatea colectivităţilor umane apărute ca urmare a tendinţei omului de a modifica, de a dezechilibra ecosistemul său. Ecologia priveşte organismul ca parte a unei comunităţi, luând mai puţin în consideraţie organismele individuale, şi studiază mai ales populaţiile (biocenozele) şi procesele funcţionale caracteristice diferitelor medii de viaţă. Reacţia grupurilor de organisme faţă de variaţia condiţiilor de mediu este urmărită în ecologie atât prin analiza fiecărui factor, cât şi prin considerarea efectelor produse prin conexiunea diferiţilor factori ambientali.

Mediul ambiental (mediul de viaţă şi de muncă al omului) poate fi definit, după OMS, ca reprezentând totalitatea factorilor fizici, chimici, biologici şi sociali care exercită efecte speciale asupra sănătăţii şi a bunăstării fiinţei umane, luate individual, şi *a colectivităţilor sau speciei umane, în ansamblul ei.*

Structurile ecologice principale sunt ecosistemele, considerate a fi „unităţile funcţionale fundamentale ale biosferei, cu un tip determinat al interacţiunii componentelor anorganice şi organice şi o configuraţie energetică proprie care asigură desfăşurarea ciclurilor biogeochimice şi a transformărilor energiei într-un fragment dat al scoarţei terestre" (6). Noţiunea de *ecosistem uman* este considerată, după modelul lui Tansley, ca reprezentând „un ansamblu integrat în care se includ segmente din natură cu tot ce se află acolo (biocenoza) cu relaţiile, cu mediul de viaţă (biotop, habitat) şi reacţiile grupurilor de organisme umane faţă de variaţia condiţiilor din mediul înconjurător, natural şi social, sub acţiunea factorilor fizici, chimici, biologici şi sociali". Deci ecosistemul este un ansamblu integrat care include biocenoza cu biotopul ei (6, 10, 11, 22, 38). *Ecosistemul uman global* este constituit din totalitatea fiinţelor umane, elementele naturii şi societăţii în care acestea sunt integrate la un moment dat, prin interrelaţii complexe. Acest ecosistem poate fi considerat la nivel planetar, zonal sau naţional.

Ecosistemul global uman include în structura sa subsisteme sau biocenoze constituite după cerinţele legilor care guvernează natura şi societatea. *Biotopurile* sau *habitatele* (familia, colectivitatea ocupaţională etc.) sunt structuri ale ecosistemului care prezintă particularităţi şi interrelaţii om-natură, om-societate, mai uşor de studiat (Fig. 4). Subsistemul ecologic (sau biocenoza) poate fi reprezentat de un oraş, sat, cartier, zonă ocupată de o anumită colectivitate umană etc. La nivel planetar, totalitatea ecosistemelor alcătuiesc biosfera, mozaic imens de biocenoze în stare de echilibru dinamic cu factorii de habitat. *Habitatul* este o substructură a ecosistemului (un mediu de viaţă cu condiţii relativ uniforme), localizat în componenţa socială a acestora, care asigură oamenilor un anumit spaţiu privat şi public, unde se desfăşoară variate şi complexe procese, în raport cu intensitatea folosirii spaţiului de către oameni. Habitatele (biotopurile) umane includ, pe lângă componentele naturale, pe cele sociale (artificiale) şi cele psihoculturale specifice omului. Organismele din biotop (habitat) se găsesc în interacţiunea reciprocă („coacţiune"), biotopul acţionează asupra biocenozei („acţiune"), iar biocenoza influenţează biotopul („reacţiune"). Cunoaşterea particularităţilor structurale şi a interrelaţiilor de la nivelul ecosistemelor şi habitatelor permite elaborarea strategiei în vederea asigurării calităţii vieţii, a unui stil de viaţă sanogen (85).

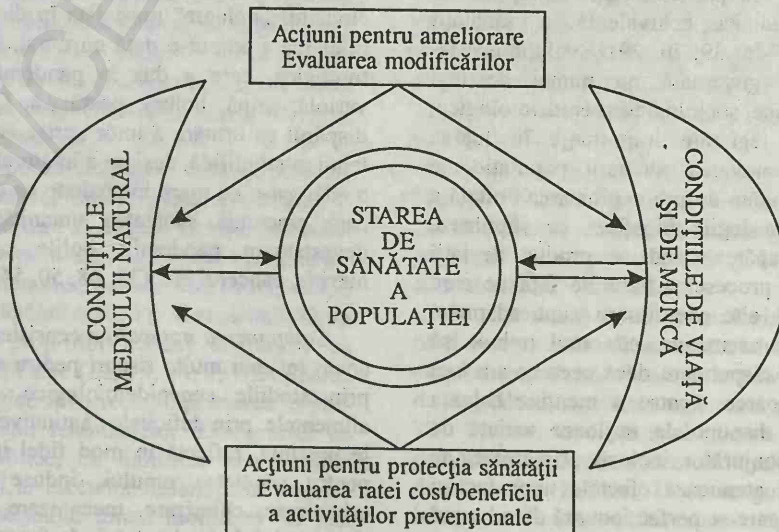


Fig. 4. *Starea de sănătate a populaţiei şi interrelaţiile care o influenţează în cadrul ecosistemului*

Ecologia umană studiază interacţiunile dintre oameni şi dintre aceştia şi mediul lor biologic, natural şi social, stabilind acţiunile care pot menţine echilibrul şi armonia în ecosistemele în care oamenii sunt integraţi, prin care se poate asigura o sănătate optimă. Apelând la epidemiologie, se studiază componentele umane prin comparaţie cu modificările din diferite ecosisteme. Dar orice intervenţie poate antrena după sine alte dezechilibre. Ca de exemplu, eradicându-se o boală, să apară alta – poate şi mai gravă. De aceea, metodele şi cunoştinţele ecologiei sunt larg folosite şi de alte discipline, în primul rând de către epidemiologie (83). Când ne referim la ecologie, avem în vedere, îndeosebi, componenta naturală a ecosistemului uman, *Terra*, cu stratul de pământ solid (litosfera), de apă (hidrosfera) şi cel gazos (atmosfera), şi că aceste componente, pline de viaţă şi în puternice şi complexe interacţiuni, formează biosfera, care este un sistem unitar. Aici, omul, ca şi celelalte vieţuitoare, îşi găseşte rezolvarea pentru cerinţele sale de spaţiu şi materiale (58, 102). *Biosfera*, cu cele trei componente şi cu biotele sale, există dinainte de apariţia omului, iar procesele complexe de reechilibrare care o caracterizează sunt guvernate de legi universale aflate în afara controlului de către om. Interacţiunile şi răspunsurile dintre om şi componentele biosferei condiţionează sănătatea şi bolile omului şi ale celorlalte vieţuitoare (84, 102). Modificările variate, profunde şi uneori brutale care au loc în componenta naturală a ecosistemului uman global (biosfera) pot influenţa grav starea de sănătate a omului contemporan şi a generaţiilor viitoare. Comportamentul uman faţă de biosferă a avut un impact deosebit, cu urmări grave pentru echilibrul ecosistemului uman, pentru sănătatea şi chiar viaţa omului (48, 58, 70, 120). Aspectele ecologice ale problemelor de sănătate se află sub incidenţa unor legi care guvernează dezvoltarea organismului uman în condiţiile unor variate raporturi cu biosfera, ceea ce impune omului preocupări de protecţie a sănătăţii sale.

De-a lungul existenţei omului, dezvoltarea ecosistemului său a impus acţiunea a numeroase legi ecologice care privesc sănătatea indivizilor şi grupurilor umane. Legea ecologică a sănătăţii consideră că „starea de sănătate a unui individ sau a unui grup populaţional, apreciată la un moment dat, este determinată de condiţiile antecedente şi de particularităţile relaţiilor de adaptare la amplitudinea echivalentă a sănătăţii mediului înconjurător" (6, 39, 70, 79). Evoluţia ecosistemelor umane este guvernată nu numai de legi ecologice, ci şi biologice, sociologice şi epidemiologice. Cunoaşterea acestor legi are importanţă în luarea deciziilor pentru promovarea sănătăţii populaţionale (121, 126). Când discutăm despre exploatarea brutală a naturii, ne gândim la legile biosferei ce stipulează pericolele care pot apărea când se produc deviaţii puternice în evoluţia proceselor naturale faţă de care populaţiile umane şi alte vieţuitoare sunt adaptate. Aceste legi arată, de asemenea, că omul trebuie să evalueze mereu şi cu răspundere dacă ceea ce s-a luat din biosferă se reîntoarce, pentru a menţine balanţa (120). Fiinţa umană dispune de mijloace variate de adaptare la mediul înconjurător, inclusiv prin crearea de medii artificiale care atenuează efectele unor factori naturali sau sociali şi care se perfecţionează de-a lungul dezvoltării societăţii umane. Totuşi, în ciuda mijloacelor create, omul rămâne tributar naturii care îl influenţează atât prin factorii cosmo-meteoro-climato-geografici, cât şi, mai evident, prin intermediul aerului, apei, solului şi alimentelor. Particularităţile de viaţă şi de muncă ale omului, sănătatea şi patologia sa sunt influenţate de factorii naturali în asociere complexă cu cei proveniţi din mediul social.

De-a lungul existenţei sale, omul a schimbat mediul natural şi cel social şi, prin aceasta, s-a transformat şi el, adoptând treptat un nou stil de viaţă care exprimă câştiguri, dar, în acelaşi timp, ascunde numeroase riscuri pentru sănătatea şi chiar viaţa sa. Particularităţile ecosistemelor umane diferă de la o epocă istorică la alta şi chiar în aceeaşi epocă, în raport cu dezvoltarea economică, socială şi condiţiile naturale. Factorii care condiţionează apariţia şi evoluţia proceselor epidemiologice sunt deseori greu de evidenţiat în înlănţuirea lor cauzală, întrucât efectele pot fi îndepărtate de cauzele lor ecologice sau sociologice. De aceea, se cer efectuate analize de cauzalitate pentru stabilirea unor corelaţii în cadrul ecosistemului care ne pot permite elaborarea măsurilor pentru prevenţia sau combaterea efectelor nesanogene. Intervenţia omului asupra componentelor ecosistemului îl modifică puternic, schimbându-i configuraţia generală şi natura interrelaţiilor sale intrinseci. Atât timp cât aceste modificări nu produc dezechilibre, dizarmonii în intimitatea ecosistemului, efectele pot fi favorabile. Alteori, omul, prin modificările produse, determină dezechilibre grave, progresive, nesanogene, cu riscuri pentru viaţa sa. Omul, prin atributele care îl caracterizează, nu a fost niciodată dispus să lase lucrurile aşa cum le-a construit întâmplarea naturală, ci caută să utilizeze, să transforme, să valorifice, să stăpânească. În prezent, raporturile omului cu mediul natural nu se mai realizează exclusiv prin mecanisme ecologice. Aceste raporturi sunt mai complexe, întrucât se mai adaugă şi interrelaţii sociale care, în unele cazuri, mijlocesc relaţiile omului cu natura.

Acum două secole a debutat revoluţia industrială, care însă, sub forma revoluţiei tehnico-ştiinţifice, s-a intensificat în ultimele câteva decenii. În aceste condiţii mediul înconjurător în care omul trăieşte şi munceşte a fost atât de transformat cât nu a fost în zeci de milenii anterioare. Termenul care exprimă transformarea mediului ambiental până la degradarea sa este curent denumit *poluare* şi se află în legătură directă cu „criza ecologică" contemporană. Până acum 30-40 de ani, cuvântul „poluare" nu exista în dicţionare, cu toate că poluarea a apărut o dată cu omul. Întâi a fost poluarea biologică, care a dus la pandemiile decimatoare de variolă, gripă, holeră, pestă ş.a. Civilizaţii întregi au dispărut ca urmare a unor „crize ecologice". Revoluţia tehnico-ştiinţifică, deşi nu a înlăturat poluarea biologică, a adăugat-o cu mare intensitate pe cea chimică şi fizică care ameninţă sănătatea umanităţii cu noi şi mai devastatoare pandemii: bolile cardio-vasculare, de nutriţie, cancerul etc. (38, 48, 50, 54).

Componenta naturală a ecosistemului uman include acum tot mai multe riscuri pentru sănătate, evidenţiate prin studiile ecoepidemiologice. Aerul, apa, solul, alimentele, prin deficitele cantitative şi calitative pe care le prezintă, reflectă în mod fidel implicaţiile negative pentru sănătatea omului, induse de industrializare, urbanizare, chimizare, mecanizare, exploatarea intensivă a solului şi subsolului, de fenomenele demografice etc. „Criza sistemului ecologic" presupune deja mari

pericole pentru sănătate şi impune ca oricare dintre prognozele de dezvoltare stimulate de revoluția tehnico-științifică să țină cont de eventualele riscuri pe termen lung pe care le-ar putea determina „ecodezvoltarea" (39). Deci lumea nu mai poate accepta dezvoltarea decât în condițiile armonizării proceselor economice cu cele ecologice, pentru că deja ecosistemul uman global este puternic afectat de dezechilibrele produse în structurile sale intrinseci, dezechilibre evidențiate printr-o patologie cu tendință de epidemizare (9, 93, 120). Avantaje de scurtă durată pentru om s-au transformat adesea în calamități care nu se mai pot remedia. De aceea, în orice acțiune a omului trebuie să se țină seama că *Terra* este leagănul şi habitatul omenirii, care trebuie ocrotit în fața transformărilor, uneori nesăbuite, ale omului. Pentru a stăpâni criza mediului ambiental, o criză a supraviețuirii, ;,trebuie să învățăm cum să restituim naturii bogăția împrumutată de la ea" (97, 120). Criza ecologică contemporană se evidențiază prin riscurile lichidării patrimoniului natural, urmare a exploziei demografice, despăduririlor, epuizării humusului, eroziunii solului, sărăcirii agriculturii, secetei, deşertificării, stingerii rezervelor genetice şi biologice, dispariției a sute de mii de specii vegetale şi animale, inundațiilor, ploilor acide, efectului de seră, poluării treptate a atmosferei, reducerii stratului protector de ozon, mutațiilor climatice cu dezechilibre grave ale regimului pluviometric la scară globală ş.a. (48, 51, 562, 120).

Este pe deplin dovedit faptul că determinismul stării de sănătate populațională este dependent de natura relațiilor interumane şi ale omului cu natura şi societatea. „Pământul, această casă a peste 6 miliarde de oameni, acest uriaş sistem integrat, bazat pe complexa interacțiune a tuturor elementelor sale însuflețite şi neînsuflețite, are tot mai distinct profilat la orizont spectrul unui dezechilibru global şi fundamental între biomasă şi geomasă (între viață şi materia neînsuflețită), cu riscul distrugerii vieții la scară planetară" (10, 58). „Dacă în trecut ecosistemul global, deşi a fost subiectul a numeroase şi variate abuzuri, s-a manifestat din fericire, mai tot timpul, ca un sistem de autoreînnoire, capacitățile sale naturale de recuperare fiind mai mult decât suficiente pentru a contracara diversele prejudicii aduse mediului de către om, astăzi balanța tinde să se încline tot mai marcant în direcția rea." (10, 24) Existența umană a beneficiat întotdeauna de schimbările realizate la nivelul structurilor naturale şi sociale ale ecosistemului său, care au dus la creşterea duratei medii de viață, la reducerea implicării unor cauze în producerea bolilor sau a decesului.

Conceptul prevențional ecologist este o caracteristică a MOS, întrucât el preconizează elaborarea şi realizarea de programe care să asigure menținerea echilibrelor, a unor stări armonioase la nivelul elementelor structurale ale ecosistemului, pentru ca, astfel, omul, care este considerat stăpânul naturii şi al societății, să nu devină o victimă a propriilor acțiuni declanşate cu scopul optimizării vieții sale (22, 38, 44, 53). Evaluarea dezechilibrelor ecologice favorizează aprecierea impactului acestora la nivelul fenomenelor demografice de morbiditate şi mortalitate, ca indicatori ai evoluției biologice a omului şi ai efectelor nesanogene izvorâte din structurile ecosistemului uman modificat tot mai rapid şi mai profund. Prevenția şi combaterea bolilor nu pot fi realizate printr-o singură măsură. Sunt necesare acțiuni complexe, sugerate de ecologie, sociologie, epidemiologie şi, uneori, de alte discipline.

Până în prezent, medicina a fost centrată, în principal, pe menținerea şi dezvoltarea capacităților de muncă ale omului. În viitor, medicina va continua să trateze bolile, dar în mod prioritar se va ocupa de prevenirea lor, de promovarea unui stil de viață sanogen. Maximumul de responsabilitate al medicinei se va îndrepta spre colectivitate şi va angrena şi alte sectoare în întărirea sănătății şi prevenirea bolilor (11, 46, 82). Medicina trebuie să dezvolte o etică a sănătății în baza căreia promovarea sănătății să fie obligația tuturor. Sănătatea trebuie să apară ca un rezultat firesc al asigurării unui echilibru în relațiile dintre oameni şi dintre aceştia şi mediul ambiental (17, 19). Pentru ca mediul de viață şi de muncă, ecosistemul uman, să fie sanogen pentru omul contemporan şi pentru generațiile viitoare, se impune a se elabora şi respecta un cod al „ecoeticii", astfel încât etica umană, etica viitorului, să stea la baza sanogenezei, deoarece un om poate fi sănătos numai dacă trăieşte într-un mediu sănătos. Lupta pentru protejarea mediului ambiental reprezintă doar un început în acest uriaş şi complex efort, îndreptat spre realizarea MOS.

Sociologia şi sănătatea

Cu aproximativ 10-11 mii de ani în urmă, omul a făcut primii paşi spre „îmblânzirea naturii", creând ecosisteme agricole, devenind agricultor şi crescător de animale. Începând cu această etapă, omul devine „constructor de ecosisteme" şi transformă tot mai mult mediul înconjurător. Astfel, omul agricultor a determinat apariția unui nou mod de producere a hranei şi a altor bunuri şi a dus la relații noi între oameni. Astfel se ajunge la structuri sociale care schimbă înfățişarea societății omeneşti. Ecosistemul uman devine mai complex, mai expus transformărilor cu efecte binefăcătoare, dar şi cu efecte nesanogene (104, 106, 118). Pentru a face să dispară vechile condiții de viață, mizeria şi bolile, omul a construit cu rapiditate un nou mediu tehnic şi social artificial, în care viața se derulează confortabil, cu o durată aproape triplată. Schimbările impresionante petrecute în lumea modernă au dus la creşterea nivelului de trai, a stării de sănătate, la modificarea structurii populației, dar şi la dezvoltarea unei noi patologii, ca şi la implicarea unor factori sociologici în determinismul acestora (51, 52, 77). Dacă de la descoperirea focului până la descoperirea maşinii cu aburi (Thomas Newcomen, 1711) şi a maşinii cu piston (James Watt, 1782), reprezentând zorile revoluției tehnico-ştiințifice, au fost necesari peste 500.000 de ani, în numai câteva decenii omul a creat un „mediu tehnic" utilitar, dar nesanogen. Aşa se ajunge la paradoxul principal al MOS şi la „crizele civilizației contemporane" (9, 11, 12).

În ultimii 200 de ani, tehnologia şi ştiința au devenit părți componente ale ecosistemului uman concomitent cu producerea unor deziluzii în privința riscurilor create de degradarea mediului ambiental natural şi social (78, 79). Treptat, tendința la dominare a făcut ca omul să determine producerea dezechilibrelor ecosociologice şi deci apariția bolilor. De-a lungul existenței umane, interacțiunile om-biosferă s-au complicat tot mai mult şi s-au transformat în interrelații dintre biosferă şi sistemele create de om: tehnosfera şi sociosfera,

alcătuind componenta socială a ecosistemului uman global. *Tehnosfera* reprezintă sistemul de structuri create şi controlate de om (sate, oraşe, industrii etc.), iar sociosfera este constituită din sisteme de suprastructuri (juridice, culturale, ştiinţifice, sanitare, comerciale etc.). Structurile şi suprastructurile care reprezintă componenta socială a ecosistemului uman global continuă să evolueze uneori neechilibrat în raporturile cu biosfera, determinând interrelaţii nesanogene. În mare măsură, relaţia dintre societate şi natură se reduce la consumul de materii prime necesare dezvoltării în ansamblu a ecosistemului, în menţinerea unor raporturi care să favorizeze existenţa omului (93, 100). Agresivitatea componentei sociale asupra celei naturale depinde de rapiditatea transformării ecosistemului în ansamblul său. Riscurile de dezorganizare a ecosistemului se multiplică pe măsura creşterii vitezei şi complexităţii dezvoltării componentei sociale, în raport cu celelalte componente. Atunci când dezvoltarea socială determină ruperea echilibrului cu natura, prin „dominarea agresivă" a acesteia, progresul social poate trece într-o stare de dezorganizare catastrofică, cu riscuri pentru viaţa omului (89, 90, 120). Ecosistemele artificial create şi incluse în biosferă au adus mari avantaje omului, dar în acelaşi timp au perturbat grav echilibrele existente la nivelul structurilor sale, afectând mecanismele „self-regulation" şi „self-development". Urbanizarea constituie exemplul cel mai concludent ce arată diversitatea ecosistemelor şi subsistemelor artificiale care cu greu se integrează în biosferă fără a încălca legităţile existenţei sale, ale stabilităţii şi ale „self-regulation". Toate acestea determină, în mod inevitabil, un impact negativ pentru sănătatea populaţiilor (22, 48, 51, 53).

Omul, ca produs al naturii şi al societăţii, în cursul evoluţiei sale a reuşit să controleze şi să dirijeze acţiunea unor factori naturali, în schimb a devenit tot mai mult dependent şi influenţat de factorii sociali. Alături de factorii naturali şi biologici, cei sociali au un rol tot mai important în determinarea stării de sănătate sau a bolii. În acest context se aduc dovezi asupra „etiologiei sociale" a numeroase boli cu răspândire populaţională şi apar noţiuni noi şi preocupări de „igienă socială", urmărind ameliorarea mediului social pentru a preveni astfel „bolile sociale", „patologia socială" (47, 48, 51). Numeroase personalităţi medicale îşi consacră preocupările problemelor de socioepidemiologie. Încă din 1891, Ştefan Stîncă, în lucrarea „Mediul social ca factor patologic", evidenţia importanţa acţiunilor de depistare şi neutralizare a unor agenţi de agresiune pentru sănătate rezultate din componenta socială a ecosistemului uman, reprezentat de multitudinea elementelor care constituie condiţiile de viaţă şi de muncă ale omului (103).

Medicina, în general, şi MOS, în special, privesc omul nu numai ca o structură biologică, ci şi ca pe o fiinţă complexă, supusă în permanenţă, multidirecţional, influenţelor provenite din mediul natural şi cel social, ambele medii fiind în interacţiuni reciproce extrem de variate, care în funcţie de circumstanţe pot avea pentru om, pentru colectivităţile umane influenţe sanogene sau nesanogene (80). Întrucât, indiferent de natura riscurilor pentru sănătate, măsurile de prevenţie şi combatere sunt predominant de ordin social, promovarea sănătăţii ne apare cu dimensiuni sociologice deosebite. Studiile de *sociologie a sănătăţii* au ca obiectiv principal cunoaşterea cazurilor bolilor care deseori au originea în componenta socială a ecosistemului, iar neutralizarea lor presupune, în special, măsuri şi activităţi de ordin social. Însuşi procesul de realizare a prevenţiei primare, secundare şi terţiare are un caracter social. Sociologia sănătăţii, ca ramură particulară a sociologiei, sintetizează cunoştinţele cunoscute în cadrul unor colaborări multidisciplinare despre natură şi societate, furnizând principiile de bază şi strategia pentru acţiunile din cadrul sistemului de organizare sanitară integrată. În acest cadru, mijloacele de promovare a sănătăţii trebuie considerate ca un sistem social ce integrează numeroase activităţi medicale şi nemedicale (39, 59, 69). Analiza relaţiilor sociale contemporane, din punctul de vedere al riscurilor pentru sănătate, ne oferă criterii de orientare a acţiunilor de prevenţie şi combatere.

Raporturile de muncă, profesia şi satisfacţiile ocupaţionale, experienţa, obişnuinţa, locuinţa, nutriţia, stilul general de viaţă etc. pot prezenta relaţii asociative semnificative cu apariţia unor boli la nivel populaţional. Implicarea factorilor sociali, a condiţiilor de viaţă şi de muncă în sanogeneză sau în patogeneză este evaluată de epidemiologie şi de către sociologia medicală (51, 54). Societatea poate fi privită ca reprezentând un grup de oameni care trăiesc în condiţii determinate, au vârste şi sexe variate, sunt capabile a se înmulţi şi dezvolta şi formează, astfel, o entitate biologică şi ecologică. Starea de sănătate a comunităţii umane poate fi considerată a fi suma sănătăţii indivizilor care o compun, cu o evoluţie naturală dinamică. Din cauza etiologiei multifactoriale a bolilor, îndeosebi cele netransmisibile, este dificil de evaluat implicarea, mai ales în declanşarea iniţială a bolii, a unora sau a altora dintre numeroşii factori social-economici (50, 53). Componenta socială a ecosistemului uman exprimată printr-o suită de structuri create de om constituie cadrul în care se construieşte, în etapele evoluţiei ontogenetice, sănătatea generaţiilor succesive. Mediul social îşi pune amprenta asupra caracteristicilor individuale şi colective din stadiile cele mai timpurii ale existenţei umane (10, 11). Întregul proces de dezvoltare a generaţiilor, de inserţie a lor în ecosistemul uman, reprezintă, de fapt, un proces de socializare a membrilor colectivităţilor. Acest proces include şi intervenţia factorilor naturali.

Socioepidemiologia, acea preocupare a epidemiologiei pentru cunoaşterea componentei sociale a proceselor epidemiologie, presupune şi studiul distribuţiei maladiilor în funcţie de structurile sociale şi ocupaţionale, varietatea stilurilor de viaţă, nivelul educaţional general şi al aceluia pentru sănătate, mediul de muncă, raporturile familiale, cooperarea diferitelor grupuri sociale la acţiunile de protecţia sănătăţii etc. în vederea descifrării naturii factorilor şi mecanismelor sanogene şi nesanogene (47, 51, 54). Motivaţia socială a promovării sănătăţii exprimă necesitatea unei poziţii prevenţionale la nivelul tuturor eşaloanelor sistemului sanitar. De aceea, MOS şi, în mod deosebit, epidemiologia cu componentele sale, ecoepidemiologia şi socioepidemiologia, au ca obiectiv fundamental realizarea supravegherii multidisciplinare la nivel populaţional, pentru a proteja omul de agresiunile provenite din mediul ambiental, menţinându-l astfel apt pentru integrarea sa socială cât mai completă. Intervenţiile cu caracter reparatoriu, recuperatoriu şi de readaptare trebuie să rămână ca ultimă alternativă (13, 19).

Ecosocioepidemiologia. În întreaga sa existenţă, omul s-a remarcat prin eforturile îndreptate în direcţia modificării mediului înconjurător, natural şi social, în folosul ameliorării vieţii sale. În aceste condiţii, problematica relaţiilor interumane şi a interrelaţiilor omului cu mediul înconjurător a devenit tot mai complexă, plină de beneficii, dar şi de factori nesanogeni (6, 11). Fiecare dintre factorii structurali ai mediului ambiental, naturali şi sociali, acţionează în interdependenţă unul cu altul, în cadrul ecosistemului uman. În acest sistem, omul este supus acţiunii diverşilor factori şi, în acelaşi timp, el îi influenţează în aşa fel încât ecosistemul uman se află într-o continuă transformare imprimată de activităţile umane. Modificările şi transformările care se înregistrează în mod dinamic în ecosistem determină caracterul efectelor produse asupra structurilor şi funcţiilor organismului uman. Cunoaşterea acestor efecte provenite din ecosistem, a particularităţilor lor sanogene sau nesanogene, constituie obiectivul major al MOS, realizat în baza conceptului integrativ al ecosocioepidemiologiei (Fig. 5). Pe măsură ce specia umană a devenit tot mai numeroasă şi mai evoluată, mecanismele de autoreglare la nivelul ecosistemului au început să înregistreze eşecuri tot mai importante, punând în pericol sănătatea şi viaţa omului. S-a ajuns astfel la dezechilibre periculoase ale interrelaţiilor omului cu mediul său de viaţă şi de muncă, cu structurile ecosistemului (6, 48, 51, 77, 103).

Revoluţia tehnico-ştiinţifică (precum şi civilizaţia, în general) este la prima vedere vinovată de pericolele create pentru sănătatea omului prin poluarea biologică, chimică şi fizică. În realitate, vinovat este numai omul care, în raporturile sale cu structurile ecosistemului, a ignorat legităţile ce guvernează interrelaţiile dintre acestea, echilibrul lor dinamic, dar foarte sensibil. Dezvoltarea conceptului şi a preocupărilor de medicină preventivă şi, mai târziu, de MOS a impus abordări populaţionale ale problemelor sănătăţii şi bolii. Astfel, au devenit necesare abordări integrative de ecologie, epidemiologie şi sociologie. De aceea, promovarea MOS nu poate fi concepută fără a se apela la metodele şi metodologiile ecologice, sociologice şi epidemiologice, deoarece protecţia sănătăţii presupune depistarea şi neutralizarea factorilor de agresiune proveniţi atât din mediul natural, cât şi cel social.

Deci MOS include preocupări de medicină ecologică, sociologică şi epidemiologică. Astfel, MOS beneficiază de aportul unei discipline noi, *ecosocioepidemiologia*, născută din interdisciplinaritate (48, 51, 59, 89, 118).

Abordarea integrativă a celor 3 componente ale ecosistemului uman global (natură, societate, oameni) este posibilă numai prin folosirea asociativă a metodelor şi a metodologiilor de care dispun ecologia, sociologia şi epidemiologia, la acestea adăugându-se, ca o necesitate legică, cooperarea şi a altor numeroase discipline

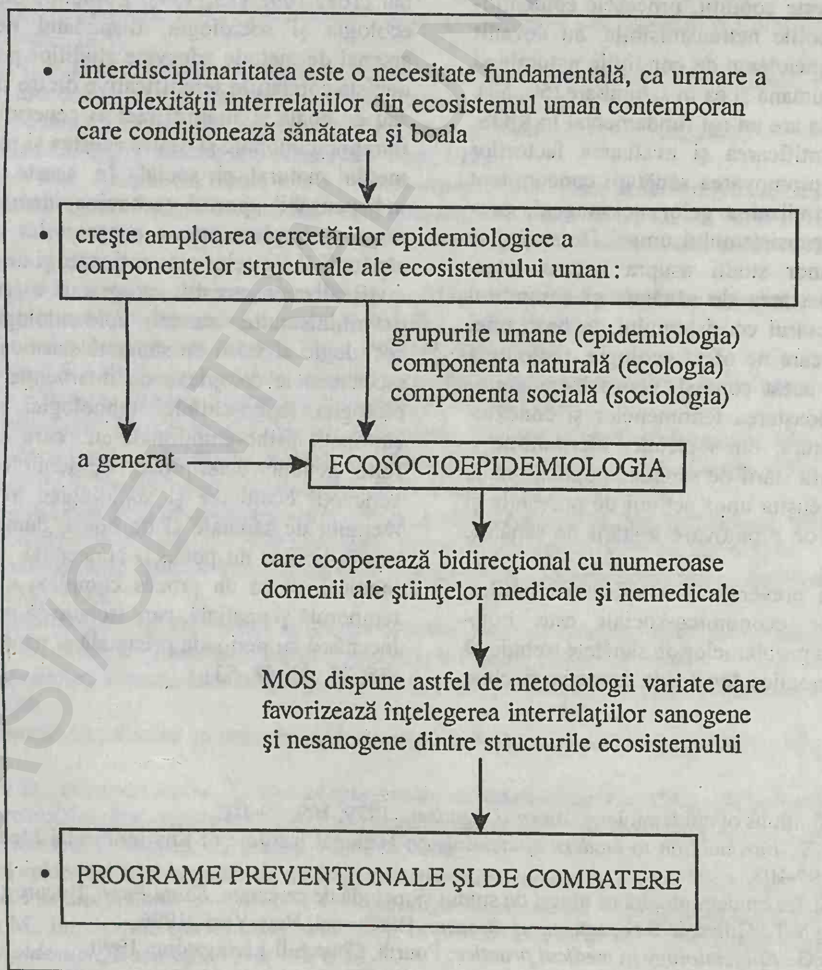


Fig. 5. *Interdisciplinaritatea în epidemiologie şi medicina omului sănătos.*

ştiinţifice, medicale şi nemedicale. Activităţile promovate de ecosocioepidemiologie pot asigura stabilirea unor raporturi armonioase şi echilibrate ale omului în cadrul ecosistemului său, cu consecinţe favorabile pentru promovarea sănătăţii populaţionale (53). Procesele epidemiologice ale bolilor care afectează populaţiile umane apar, se dezvoltă şi prezintă particularităţi care exprimă natura relaţiilor om-mediu natural, om-mediu social. Procesul epidemiologic este constituit din factori ce derivă din componenta naturală, socială şi biologică a ecosistemului uman, fiecare dintre acestea constituind o categorie distinctă, cu o anumită funcţie în producerea manifestărilor morbide populaţionale. Ecosocioepidemiologia stabileşte care tipuri de habitate sunt sanogene pentru ca, în perspectivă, să asigure supravieţuirea umană. De asemenea, evidenţiază riscurile apărute la nivelul habitatelor, al subecosistemelor şi al ecosistemului uman global, în general, urmare a poluării, a degradării calităţii aerului, apei, solului, alimentelor şi a stilului de viaţă, incluzând numeroase componente nesanogene (nutriţionale, sedentarism, tabagism, alcoolism, narcomanie etc.) (9, 10, 35, 88, 89).

Cercetările ecosocioepidemiologice au evidenţiat faptul că modificările produse în ecosistemul uman, urmare a revoluţiei tehnico-ştiinţifice, se reflectă în apariţia de noi şi variate surse de agenţi de agresiune pentru sănătate, căi şi moduri de răspândire populaţională a acestora şi variate comportamente ale organismului uman. În aceste condiţii, procesele epidemiologice, mai ales în bolile netransmisibile, au devenit complexe, puternic dependente de condiţiile naturale şi sociale şi de biologia umană şi ea în schimbare (50, 53). Ecosocioepidemiologia are un rol fundamental în MOS, deoarece asigură identificarea şi evaluarea factorilor care pot contribui la promovarea sănătăţii concomitent cu depistarea şi neutralizarea celor nesanogeni, proveniţi din structurile ecosistemului uman. De aceea, se impune realizarea unor studii asupra naturii intercondiţionărilor dintre starea de sănătate şi ansamblul relaţiilor omului în cadrul ecosistemului, în baza unei concepţii integrative care ne oferă ecologia, sociologia şi epidemiologia. În acest context, ecosocioepidemiologia ne permite cunoaşterea fenomenelor şi conexiunilor om-om, om-natură, om-societate, oferindu-ne o imagine globală asupra stării de sănătate populaţională, fapt esenţial pentru reuşita unor acţiuni de prevenţie şi combatere a bolilor, de promovare a stării de sănătate psihică şi fizică.

De multe ori, în prevenţia şi combaterea bolilor, importanţa factorilor economico-sociali este hotărâtoare, iar rezolvarea problemelor de sănătate trebuie să învingă interese economice legate de corecţia şi chiar modificarea unor tehnologii sau ale amplasării unor unităţi economice generatoare de factori de agresiune pentru sănătate. În asemenea situaţii, socioepidemiologia aduce argumente ştiinţifice în sprijinul elaborării unor măsuri prevenţionale. Astfel, epidemiologia depistează şi evaluează riscul unor factori de mediu, evidenţiind efectele acestora asupra unor populaţii. De asemenea, sunt elucidate interrelaţiile dintre capacităţile adaptative ale organismului uman şi intervenţia unor factori ai mediului social şi natural. În cadrul preocupărilor sale principale, epidemiologia caută să descopere şi să explice incidenţa bolilor în diferite ecosisteme umane. În acest scop, ea asigură cunoaşterea caracteristicilor factorilor ce compun procesul epidemiologic: factorii-gazdă (variabile individual-umane); factorii-agent (variabile purtătoare de boală), factorii-mediu înconjurător natural şi social (în cadrul căruia interacţionează factorul-gazdă şi agent). Studiul structurii şi evoluţiei proceselor epidemiologice a permis socioepidemiologiei să dovedească rolul factorilor sociali. Aceştia pot crea sau favoriza o predispoziţie pentru boală, pot determina direct o stare de boală, pot transmite cauzele bolii şi pot influenţa caracterul evolutiv al bolii.

Cercetările epidemiologice la nivelul diverselor structuri ale ecosistemului uman relevă sau sugerează o ipoteză etiologică, identifică şi ierarhizează factorii care pot determina apariţia şi evoluţia unor boli la nivel populaţional (107, 109, 115, 131). Epidemiologia, împreună cu ecologia şi sociologia, dispunând de un important arsenal de metode adecvate studiilor populaţionale, pot depista corelaţiile semnificative dintre starea de sănătate sau de boală şi anumiţi factori generaţi de interrelaţiile intrapopulaţionale şi dintre acestea şi relaţiile omului cu mediul natural şi social. În aceste condiţii, devine indispensabil aportul ecosocioepidemiologiei la elaborarea şi implementarea programelor de promovare a sănătăţii şi ale celor prevenţionale şi de combatere.

Realizarea acestor programe asigură evidenţierea determinismului cauzal epidemiologic, ecologic şi sociologic al stării de sănătate sau boală. Se evaluează mecanismele complexe de intervenţie ale unor factori biologici, fizico-chimici, tehnologici, nutriţionali, educaţionali, psiho-emoţionali etc. care acţionează pe un fond genetic determinat. Epidemiologia, promovând concepţii ecologice şi sociologice în evaluarea fenomenului de sănătate şi de boală, demonstrează că prevenţia bolilor nu poate fi concepută ca un efort numai medical, ci ca un proces complex, cu largă extindere temporală şi spaţială, care trebuie să protejeze individul începând cu perioada prenatală şi până la sfârşitul vieţii (35, 37, 43, 48, 53).

Bibliografie

1. Abramson J.H., Definitions of epidemiology, *Amer. J. Epidem.*, 1979, 109, 99-102.
2. Ahlbom A., Norell S., *Introduction to modern epidemiology*; National Institute of Environmental Medicine, Stockholm, Suedia, 1985, 97-103.
3. Ardelean I., Actualitatea epidemiologiei ca obiect de studiu şi metodă de cercetare, *Santé Publ.*, Bucureşti, 1972, 1, 55-58.
4. Banister B.A., Begg N.T., Gillespie S.N., *Infectious diseases*; Blackweel, New-York, 1996.
5. Barker D.J.P., Rose G., *Epidemiology in medical practice*; Fourth, Churchill-Livingstone, 1990.

6. Barnea M., Calciu Al., *Ecologie umană*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1979.
7. Barret-Connor E., Infectious and chronic disease epidemiology: separate and unequal, *Amer. J. Epidem.*, 1979, 109, 3, 245-250.
8. Batawi M.A., Husbumrer C., Epidemiological approach to planning and development of occupational health services at a national level, *Int. J. Epidemiol.*, 1987, 16, 2, 288-311.
9. Berkman L.F., Kawachi I., *Social epidemiology*; Oxford University Press, 2000.
10. Bramwell A., Mabey R., Ecology in the 20[th] Century: A History, *Nature*, 1989, 340, 6231, 273-274.
11. Brătescu G., Relaţia dintre organism şi mediu studiată de medicii români din trecut, *Igiena*, 1971, 10, 625-628.
12. Brownley A., From public health to political epidemiology, *Soc. Sci. med.*, 1981, 15D, 57-67.
13. Bruce N.G., Epidemiology and the new public health: implications for training, *Soc. Sci. med.*, 1991, 32, 103-106.
14. Christie A.B., *Infectious diseases and clinical epidemiology*; ediţia a III-a., Churchill-Livingstone, Edinburgh, Londra, Melbourne, New York, 1980.
15. Ciufecu C., Ivan A., Sabău M., Anghelescu E., Bocşan I., Momente din istoria epidemiologiei româneşti, *Rev. Microb. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1993, 1-2, 3-8.
16. Clayton D., Hills M., *Statistical models in epidemiology*; Oxford University Press, 1993.
17. Coughlin S.S., *Ethics in epidemiology and clinical research*; Epidem. Resource, Inc., Newton, MA, 1995.
18. De-Serres G., Gay N.J., Farrington C.P., Epidemiology of transmissible diseases after elimination, *Am. J. Epidem.*, 2000, 151, 11, 1039-1049.
19. De-Zoysa I., Habichet J.P. *et al.*, Research steps in the development and evaluation of public health interventions, *Bull. WHO*, 1998, 76, 2, 127-134.
20. Dobrescu Al., Ivan A., Probleme actuale ale practicii epidemiologice, *Rev. Microbiol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1993, 1-2, 14-27.
21. Dopter Ch., Lavergne V., *Epidémiologie*; vol. I, II; Ed. Baillière (J.B.) et Fils, Paris, 1925, 1926.
22. Dubos R., Ecologie humaine, *Chr. OMS*, 1969, 23, 11, 54-527.
23. Dutertre J., L'épidémiologie d'hier à aujord'hui, *Bordéaux Méd.*, 1983, 16, 13, 597-601.
24. Eisenberg L., Sartorius N., Human ecology in the repertoire of health development, *WHO Health Forum*, 1988, 9, 4, 564-458.
25. Elkin I.I., The subject and the method of epidemiology, *J.M.E.I.*, 1973, 11, 97-102; 12, 8-14.
26. Evans A.S., Definitions of epidemiology, *Amer. J. Epidem.*, 1979, 109, 2, 122-128.
27. Fodor O., Metoda epidemiologică în cercetarea medicală, *Clujul medical*, 1971, 4, 725-728.
28. Fox J.P., Hall C.E., Elveback L.A., *Epidemiology. Man and disease*; The MacMillan Company Collier – MacMillan Limited, Londra, 1972.
29. Fox E., Abbatte E.A. *et al.*, Partenaires dans la recherche épidémiologique, *Forum. Mond. Santé*, 1991, 12, 1, 70-75.
30. Fraser D.U., Epidemiology as a liberal art, *New Engl. J. Med.*, 1987, 316, 6, 309-315.
31. Freerichs R.R., Neutra R., Definitions of epidemiology, *Amer. J. Epidem.*, 1978, 108, 74-75.
32. Frost W.H., *Epidemiology*; T. Nelson and Sons, New York, 1927.
33. Gatzenellenbogen J.M., Joubert G., Karim A.S.S., *Epidemiology*; Univ. Press Southern Africa, Cape Town, 1997.
34. Gayet S., Bieniz M., Epidémiologie des maladies contagieuses, *Rév. Prat.*, 1993, 43, 12, 1568-1578.
35. Gerstman B.B., *An introduction to classic and modern epidemiology*; Willey-Liss, New York, 1998 (şi în *Am. J. Epidem.*, 2000, 151, 11, 1135).
36. Giesecke J., Arnold E., *Modern infectious disease epidemiology*; The Hodder Headline Group, 1994.
37. Grenier B., Réflexions sur l'épidémiologie, *Méd. Mal. Infect.*, 1995, 5, 5-8.
38. Greppin H., L'interface homme-nature, *Méd. Hyg.*, 1988, 46, 3277-3283.
39. Gusic V., Vlădescu C., Ecologia umană şi denaturarea mediului de viaţă. În: *Efectele biologice ale poluării mediului*; V. Gusic, C. Vlădescu; Editura Academiei, Bucureşti, 1973, 289-301.
40. Gutzwiller F., Paccaud F., De l'épidémiologie à la prévention, *Méd. Hyg.*, 1988, 10 februarie., 379-385.
41. Hamer S.W., *Epidemiology, old and new*; Kegan Paul, Trench, Trubner and Co. Ltd., Londra, 1928.
42. Harant H., Delage A., *L'épidémiologie. Que sais-je*?; PUF, Paris, 1984, 25, 125-128.
43. Hennekens C.H., Burning J.E., *Epidemiology in medicine*; Little, Brown and Company, Boston, 1987.
44. Horst H., Les frontières de la médecine et de l'écologie, *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 43, 3237-3241.
45. Hulley S.B., Rosenman R.H., Bawol R.D., Brand R.Y., Epidemiology as a guide to clinical decisions, *New Engl. J. Med.*, 1980, 307, 1383-1388.
46. Huncharek M., Challenges to epidemiology in the next decade, *Amer. J. Epidem.*, 1989, 129, 4, 861-867.
47. Ivan A., Ionescu Tr., Duda R., *Epidemiologie generală*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1980.
48. Ivan A., Ecoepidemiologia. În: *Epidemiologia generală*; A. Ivan, Tr. Ionescu, R. Duda (coord.); Ed. Medicală, Bucureşti, 1980, 116-129.
49. Ivan A., Teodorovici Gr., Pentru un concept epidemiologic în lupta cu bolile netransmisibile, *Viaţa med.*, 1981, 28, 9, 419-424.
50. Ivan A., Ionescu Tr., Teodorovici Gr., *Epidemiologia bolilor netransmisibile*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1981.
51. Ivan A., Teodorovici Gr., Socioepidemiologia şi implicaţiile sale actuale. În: *Viitorul psihiatriei. Adaptare – integrare – recuperare*; sub red. P. Brînzei, Ed. Bacău, 1981, 447-448.
52. Ivan A., Aportul epidemiologiei la protecţia sănătăţii colectivităţilor umane, *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1983, 4, 707-725.
53. Ivan A., *Medicina omului sănătos. Probleme de epidemiologie modernă*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1993.
54. Ivan A., Sabău M., Implicaţiile epidemiologiei moderne în promovarea medicinei omului sănătos, *Rev. Microb. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1993, 1-2, 8-13.
55. Ivan A., Azoicăi D., Grigorescu R., *Epidemiologie generală şi specială*; ediţie bilingvă ; Ed. Polirom, Iaşi, 1996.
56. Jammal A., Allard R., Lisier G., *Dictionnaire d'épidémiologie*; Ed. Maloine, Paris, 1989.
57. Jorge-Alderegnia H., Epidemiology as a science; *Santé Publ.*, 1983, 26, 3, 254-262.

58. Kassas M., Biosfera globului. Conservare pentru supravieţuire. În: *Hrana pentru 6 miliarde. Conferinţa Clubului de la Roma*; Ed. Politică, Bucureşti, 1986, 95-107.
59. Kessler I.I., Levin M.L., *The community as an epidemiologic laboratory*; The John Hopkins University Press, Baltimore, Maryland, 1974.
60. Khouri M.J., Genetic epidemiology and the future of disease prevention and public health, *Epidem. Rev.*, 1997, 19, 1, 175-180.
61. Knapp R.G., Miller M.C., *Clinical epidemiology and biostatistics*; National Med. Ser., Williams and Wilkins, Baltimore, Hong Kong, Londra, Sidney, 1991.
62. Koupernik C., Plaidoyer pour l'épidémiologie; *Conc. Méd.*, 1991, 113, 38, 3409-3411.
63. Krohn E.F., Le rôle de l'épidémiologie en médecine et en santé publique; *Symposium OMS*, 1967, 28 nov.-1 dec., Bruxelles.
64. Kuller L.H., Epidemiology is the study of „epidemics" and their prevention, *Am. J. Epidem.*, 1991, 134, 10, 1051-1057.
65. Landerdale D.S., Furner J.E., Miles T.P., Goldberg J., Epidemiologic uses of medicare data, *Epidem. Reviews*, 1993, 15, 2, 319-324.
66. Last J.M., *A dictionary of epidemiology*; Oxford University Press, New York, 1988.
67. Lazar P., Singulière science que l'épidémiologie; *Rev. Epidém. Santé Publ.*, 1994, 42, 3.
68. Lejeune B., Epidémiologie des maladies contagieuses; *Rev. Prat.*, 1991, 41, 1, 79-84.
69. Leaverton P.E., *Environmental epidemiology*; Praeger, New York, 1982.
70. Le Riche W.T., Milner J., The ecologic concept and the health of man. În: *Epidemiology as medical ecology*; W.T. Le Riche, J. Milner; Churchill-Livingstone, 1974, 23-40.
71. Lenghel I., Mureşan I., Conţinutul şi perspectivele epidemiologiei bolilor infecţioase în raport cu epidemiologia unor boli cronice neinfecţioase, *Clujul Medical*, 1971, 4, 751-756.
72. Lilienfeld A., Epidemiology of infectious and noninfectious diseases, some comparisons, *Amer. J. Epidem.*, 1973, 97, 3, 135-148.
73. Lilienfeld D., Definitions of epidemiology, *Amer. J. Epidem.*, 1978, 107, 87-90.
74. Lilienfeld A.M., Lilienfeld D.E., *Foundations of epidemiology*; Oxford University Press, New York, 1980.
75. Lindtjorn B., Disaster epidemiology; *Lancet*, 1991, 337, 8733, 116-118.
76. MacMahon B., Pugh T.F., *Epidemiology: principles and methods*; Little, Brown and Company, Boston, 1970.
77. Marinescu C.Gh., Duda R., Medicină şi sociologie. În: *Implicaţiile social-umane şi medicale ale revoluţiei ştiinţifice şi tehnice contemporane*; sub red. C.Gh. Marinescu, UMF Iaşi, 1985, 237-249.
78. Marinescu C.Gh., Duda R., Imperative actuale şi de perspectivă ale medicinei. În: *Dimensiuni şi valenţe sociologice ale medicinei*; C.Gh. Marinescu, Duda R., UMF Iaşi, 1988, 231-258.
79. Mănescu S., Concepţia ecologică în medicina modernă. În: *Filozofie şi medicină*; sub red. Fl. Georgescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.
80. McCarthy M., *Epidemiology and policies for health planning*; Oxford Universsity Press, New York, 1982.
81. MicMichael A.J., Molecular epidemiology, *Am. J. Epidem.*, 1994, 140, 1, 1-12.
82. McNeil D., *Epidemiological research methods*; John Wiley and Sons, Ltd., New York, 1996.
83. Miettinen O.S., Quality of life from the epidemiologic perspective, *J. Chr. Dis.*, 1987, 40, 6, 641-644.
84. Moga A., Probleme medico-biologice şi de sănătate publică în relaţiile om-mediu, *Igiena*, 1971, 3, 129-137.
85. Odum E.P., *Fundamentals of ecology*; ediţia a III-a, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Londra, Toronto, 1971.
86. Osterholm M.T., Hedberg C.W., MacDonald K.L., Epidemiology of infectious diseases. În: *Mandell*, Douglas, Bennett, *Principles and practices of infectious diseases*; Churchill-Livingstone, New York, 1995, 158-169.
87. Peterson D.R., Thomas D.B., *Fundamentals of epidemiology*; Levingston Books, University of Washington, 1978.
88. Poole C., Rothman K.J., Epidemiologic science and public health policy; *J. Clin. Epidem.*, 1990, 43, 11, 1270-1273.
89. Popescu Gr., Rădulescu S., *Sociologie medicală*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1976.
90. Rabinowitz J., L'homme et son environnement, *Méd. Hyg.*, 1988, 46, 3255-3260.
91. Reid D., Cossar J.H., Epidemiology of travel, *Brit. Med. Bull*, 1993, 49, 2, 257-269.
92. Rosowsky O., Epidémiologie et medecine générale, *Rev. Prat.*, 1992, 6, 164, 201-206; *ibid.* 6, 178, 1167-1170.
93. Ruderman P.A., The epidemiologist's place in planning for economic development, *Publ. Health. Rep.*, 1966, 81, 615-620.
94. Sackett D.L., Haynes R.B., Tucwell P., *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*; Little Brown and Company, Boston, 1991.
95. Saskolne C.L., Frankel M.S., Storch J.L., Draft guidelines on ethics for epidemiologists, *Int. J. Epidem.*, 1990, 19, 3, 760-762.
96. Saracci R., Quelle santé pour qui? Un défi pour l'épidémiologie, *Forum Mond. Santé*, 1998, 19, 3-5.
97. Săhleanu V., Voiculescu I.C., Ecologie umană. În: *Probleme de biologie umană*; de V. Săhleanu, I.C. Voiculescu; Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1976, 139-152.
98. Shapiro S., Epidemiology and public policy, *Am. J. Epidem.*, 1991, 134, 10, 1057-1062.
99. Skrabanek P., The epidemiology of errors, *Lancet*, 1993, 342, 8886-8887, 1502-1505.
100. Smith A., Social factors and disease: the medical perspective, *Brit. Med. J.*, 1987, 294, aprilie, 881-884.
101. Sourina J.C., *Dictionnaire français de santé publique*; Ed. de Santé, Paris, 1992.
102. Soran V., Borcea M., *Omul şi biosfera*; Ed. Academiei, Bucureşti, 1985.
103. Stîncă Şt., *Mediul social ca factor patologic*; Ed. Academiei, Bucureşti, 1956.
104. Susser M.W., WatsonW., *Sociology in medicine*; Oxford University Press, Londra, 1962.
105. Taylor I., Knowelden J., *Principles of epidemiology*; J. and A. Churchill Ltd., Londra, 1964.
106. Teodorovici Gr., *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.
107. Teodorovici Gr., Ivan A.: Epidemiologia şi problemele contemporane ale sănătăţii publice, *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1980, 2, 207-212.

108. Teodorovici Gr., Ivan A., *Orientări în epidemiologia contemporană*; Ed. Junimea, Iaşi, 1981.
109. Teodorovici Gr., Ivan A.: Medicina preventivă şi lumea contemporană. În: *Condiţia umană şi civilizaţia contemporană*; sub red. C. Gh. Marinescu, UMF, Iaşi, 1982, 247-253.
110. Theodorson G.A., *Studies in human ecology*; Harper and Row, New-York, 1961.
111. Terris M., Epidemiology as a guide to health policy, *Ann. Rev. Publ. Health*., 1980, 1, 323-344.
112. Terris M., L'épidémiologie, instrument d'orientation de la politique, *Forum Mond. Santé*, 1981, 2, 4, 641-654.
113. Unger J.P., Dujardin B., Epidemiology's contribution to health service management and planning in developing countries: a missing link, *Bull. WHO*, 1992, 70, 4, 487-497.
114. Vaughan J.P., Morrow R.H. Ed., *Manual of epidemiology for district health management*; WHO, Geneva, 1989.
115. Wall S., Epidemiology for prevention, *Intern. J. Epidem*., 1995, 24, 4, 655-664.
116. Wegman D.H., The potential impact of epidemiology on the prevention of occupational disease, *Am. J. Publ. Heth*., 1992, 8, 944-954.
117. Weiss N.S., *Clinical epidemiology. The study of the outcome of illness*; ediţia a II-a, Oxford University Press, New York, 1996.
118. Willett W., *Nutritional epidemiology*; Oxford University Press, 2000.
119. Wolf S., *Social environment and health*; University of Washington Press, 1981.
120. Webber R., *Communicable disease. Epidemiology and control*; CAB International, Wallingford, Marea Britanie, 1996.
121. Zamfir Gh., Unele implicaţii în ecologie şi sănătatea umană a revoluţiei tehnico-ştiinţifice, *Rev. Med. Chir*. Iaşi, 1988, 1, 175-178.
122.*** L'enseignement de l'épidémiologie en médecine et en santé publique, *Rapp. Symposium OMS*, Bruxelles, 1967, 28 nov.-1 déc.
123. *** Sixth International Scientific Meeting on uses of epidemiology in planning health services; august 29-septembrie 3, 1971, Primostěn, Iugoslavia.
124. *** Epidemiology of non-communicable disease, *Brit. Med. Bull*., 1971, 27, 1, 1-82.
125. *** Les effets sur l'homme de la détérioration de l'environnement, *Chr. OMS*, 1974, 28, 616-622.
126. *** L'épidémiologie en soins de santé primaires, *Chr. OMS*, 1980, 34, 1, 18-21.
127. *** Epidemiology: Current uses and future prospects, *Weekly Epid. Rec*., *WHO*, 1984, 59, 34, 257-258; 35, 265-267.
128. *** Fifth Annual Symposium on environmental epidemiology; *Environm. Hlth Perspectives*, 1985, 62, octombrie, 241-381.
129. *** Eléments d'éco-épidémiologie, OMS Genève, 1986.
130. *** Disaster epidemiology; *Lancet*, 1990, 336, 8719, 845-847.
131. *** Ocupational epidemiology: a look at some physical risk factors; Abstr. Of the 27[th] annual meeting of Society for Epidemiologic research, Miami, Florida, SUA, iunie 15-18, 1994, *Amer. J. Epidem*., 1994, 139, 11, iunie, 15-18, S 66.
132. *** Abstracts of the 33[rd] annual meeting of Society for epidemiologic research; Seattle, Washington, iunie 15-17, 2000; *Amer. J. Epidem*., 2000, 151, 11.

Capitolul III

Procesul epidemiologic în bolile transmisibile

Aurel Ivan

Introducere. Definiţii

Problemele care privesc apariţia, extinderea şi manifestarea unor boli la nivel populaţional au reprezentat, dintotdeauna, preocupări majore pentru protecţia şi promovarea sănătăţii. Mecanismele intime, complexe şi factorii implicaţi în apariţia unor îmbolnăviri cu tendinţă la răspândire şi, eventual, evoluţie severă, au fost identificate, îndeosebi, în ultimul secol (10, 13, 20, 24, 28). Descoperirile ştiinţifice, cu valori inestimabile, realizate în variate domenii medicale şi nemedicale, au permis înţelegerea relaţiilor de cauzalitate şi circumstanţele care se pot crea în anumite „momente critice", facilitând asocierea a variaţi agenţi cauzali ce acţionează asupra organismului uman aflat în relaţii de mare complexitate şi diversitate cu intimitatea structural-funcţională a ecosistemului uman (14, 18). Astfel, s-a putut ajunge la definirea **procesului epidemiologic** ca fiind *o multitudine de factori, fenomene şi mecanisme biologice, naturale şi sociale, care concură, în mod determinant sau dinamizator-favorizant, la apariţia, extinderea şi evoluţia particulară a unei stări morbide la nivel populaţional* (16, 18, 19). Complexitatea procesului epidemiologic, a bolilor transmisibile (BT) sau a acelora netransmisibile (BNT) este evidenţiată de multitudinea elementelor care-l compun, de particularităţile acestora şi de interdependenţa dintre ele (17, 24, 26, 27).

Tabelul I

Structura procesului epidemiologic al bolilor transmisibile

A. FACTORI CONSTITUTIVI DETERMINANŢI

I. Surse de agenţi patogeni:

a) *Oameni*: 1. bolnavi: boală tipică sau atipică (abortivă, subclinică, asimptomatică)

2. Purtători de agenţi patogeni:
- 2.1. preinfecţioşi
- 2.2. sănătoşi: • cronici de scurtă sau lungă durată
- 2.3. foşti bolnavi: • convalescenţi de scurtă sau lungă durată • cronici

b) *Animale (inclusiv păsările)*: în aceleaşi situaţii ca şi oamenii

c) *Vectorii biologic activi*: • ţânţari • căpuşe • păduchi • flebotomi etc.

II. Modurile şi căile de transmitere a agenţilor patogeni:

a) *Modurile de transmitere*: • direct • indirect

b) *Căile de transmitere (contaminate)*: aerul, apa, solul, alimentele, obiectele, mâinile, vectorii biologic pasivi (muştele, gândacii de bucătărie, furnicile de casă, puricii omului, ploşniţele)

III. Organismele cu stare de receptivitate dependentă de:

a) *Rezistenţa generală nespecifică*

b) *Rezistenţa specifică (imunitatea)*:

1. naturală	2. artificială
1.1. de specie	2.1. dobândită activ
1.2. dobândită pasiv	2.2. dobândită pasiv
1.3. dobândită activ	

B. FACTORI CONSTITUTIVI DINAMIZATORI-FAVORIZANŢI

I. Naturali: cosmici, meteorologici, climatici, geografici

II. Economico-sociali:

1. *condiţii de viaţă*: veniturile, gradul de pregătire, locuinţa, alimentaţia, asistenţa medico-sanitară, cultural-educativă, comercială, rutieră, baze pentru odihnă şi agrement etc.
2. *condiţiile ocupaţionale*: calificarea, vechimea, nivelul tehnologic, spaţiul de muncă, condiţiile de igienă, salubrizarea, agenţii de agresiune, mijloacele de protecţie, relaţiile interumane, încordarea psiho-emoţională.

Pentru ca un anumit organism să fie expus agresiunii produse de virusuri, bacterii, paraziţi sau fungi proveniţi din ecosistemul uman, este legic necesar să acţioneze concomitent o seamă de factori, cum sunt: *sursele de agenţi patogeni, modurile şi căile de transmitere* aparţinând mediului ambiental, natural şi social şi *populaţia receptivă*, urmare a unui redus fond de rezistenţă generală nespecifică şi imunitară (Tabelul I). La toate acestea se adaugă acţiunea dinamizator-favorizantă a *factorilor cosmo-meteoro-climato-geografici şi economico-sociali* care evidenţiază relaţiile ecosocio-epidemiologice ce-şi pun amprenta pe calitatea sănătăţii populaţionale (1, 5, 9, 15, 21, 29).

Procesul epidemiologic este înţeles ca fiind un sistem în care structuri la diferite niveluri de organizare şi în legătură de determinare între ele se găsesc împreună într-o formaţie complexă (14, 17). Felul în care se concepe procesul epidemiologic arată că întregul nu mai poate constitui suma simplă a părţilor, iar fiecare parte care intră în compunerea acestui proces capătă însuşiri funcţionale noi atunci când este cuprinsă în întreg. De aici reiese necesitatea interpretării analitice a rolului fiecăreia dintre structurile care compun procesul epidemiologic şi intervin în producerea sa când este examinată separat, în afara sistemului. Cunoaşterea proceselor epidemiologice, ca fenomene complexe care pot apărea şi evolua în ecosistemul uman, cu particularităţi structurale variabile, se poate realiza în baza conceptului structuralismului.

Momentul iniţial al cunoaşterii structurii procesului epidemiologic este considerarea acestuia ca un întreg, după însuşirile exterioare („structura de ansamblu"), iar apoi urmează descompunerea ansamblului în elemente şi cercetarea lor, din punctul de vedere al însuşirilor dinamice („elementele structurii"). În continuare are loc cercetarea relaţiilor dintre elemente, etapă în care apare posibilitatea reproducerii procesului prin formarea întregului din părţi. În felul acesta se poate înţelege structura fenomenului ca unitate structurală, ceea ce dă posibilitatea previziunii teoretice a unor structuri neobservate în mediul înconjurător. Modelul procesului epidemiologic în bolile transmisibile, cu structurile şi

interrelaţiile sale, exprimă particularităţile structural-funcţionale ale ecosistemului uman, a căror cunoaştere are valoare fundamentală pentru elaborarea programelor de prevenţie şi combatere.

Niveluri structurale

Rezultă deci că procesul epidemiologic este structurat pe niveluri factoriale: surse, moduri şi căi, organisme umane cu grade variate de receptivitate care, la rândul lor, se regăsesc în nivelurile structurale ale ecosistemului: colectivităţile umane, elementele naturii şi ale societăţii.

Teoria nivelurilor are implicaţii în medicina omului sănătos (MOS), întrucât permite ierarhizarea factorilor şi mecanismelor implicate în sanogeneză şi patogeneză. Depăşind nivelul individual, epidemiologia, şi prin ea MOS, se ocupă de nivelul reprezentat de grupurile populaţionale şi subgrupurile acestora, familiile şi, în final, de ultimul şi cel mai complex nivel, ecosistemul uman global.

Teoria nivelurilor ne apropie de concepţia structuralist-integralistă a formării procesului epidemiologic în bolile transmisibile, proces structurat din niveluri cu puternice legături între ele pe care le avem în vedere când se stabilesc strategiile prevenţiei şi combaterii. Legătura între nivelurile I, II şi III (surse, moduri-căi şi receptivitate) se realizează prin însumarea probabilistică a intervenţiei factorilor naturali şi a celor socioeconomici (5, 14, 25). Formularea, cu ajutorul teoriei nivelurilor şi a structuralismului, a unei concepţii asupra procesului epidemiologic al bolilor transmisibile deschide calea abordării în practică, în mod eficient, a complexelor probleme ridicate de aspectele contemporane ale patologiei cu extindere populaţională. Teoria asupra procesului epidemiologic poate oferi metodele şi metodologia de cercetare şi de investigare în practica epidemiologică.

Legătura dintre cunoaşterea structurii şi a nivelurilor procesului epidemiologic, ca şi modelarea acestuia, apare drept ceva legic în desfăşurarea investigaţiilor pentru evaluarea şi prognozarea evoluţiei unei maladii şi pentru a „optimiza" activitatea prevenţională şi de combatere în cadrul programelor pentru sănătate. În acelaşi timp, analiza structurii şi nivelurilor ne evidenţiază principalele elemente comune şi de diferenţiere ce aparţin diferitelor forme de manifestare a procesului epidemiologic ale bolilor transmisibile. Pentru aceasta luăm în consideraţie: agenţii de agresiune, natura relaţiilor cauzale, cumularea, sinergia, originea, sursele, modurile şi căile de transmitere, receptivitatea, adaptabilitatea, factorii dinamizatori-favorizanţi, posibilităţi de depistare, prevenţie, combatere şi de evaluare a cost/beneficiului activităţilor pentru sănătate.

Abordarea problemelor procesului epidemiologic impune definirea unor noţiuni, între care amintim: focarul epidemic, procesul infecţios şi focarul de infecţie. *Focarul epidemic* este reprezentat de spaţiul unde se află sursa de agent patogen pe care îl poate disemina, cu risc de a ajunge la organismele receptive din arealul focarului. *Procesul infecţios* (infecţia) este specific viului şi reprezintă totalitatea reacţiilor locale şi/sau generale determinate de impactul dintre agenţii patogeni şi organismul uman sau animal şi care pot fi clinic evidente sau subclinice, asimptomatice, inaparente. *Focarul de infecţie* reprezintă locul, ţesutul sau organul unde se exprimă, prin grade variate de intensitate şi polimorfism, interrelaţiile complexe care se stabilesc între agenţii patogeni şi organismul supus agresiunii acestora. De altfel, focarul epidemic, procesul infecţios şi focarul de infecţie sunt componente, cu poziţie particulară, în cadrul structurilor procesului epidemiologic (19, 25).

Constituirea unui proces epidemiologic presupune crearea unor „momente critice" care permit întrunirea obligatorie a *factorilor determinanţi*: sursa de agent

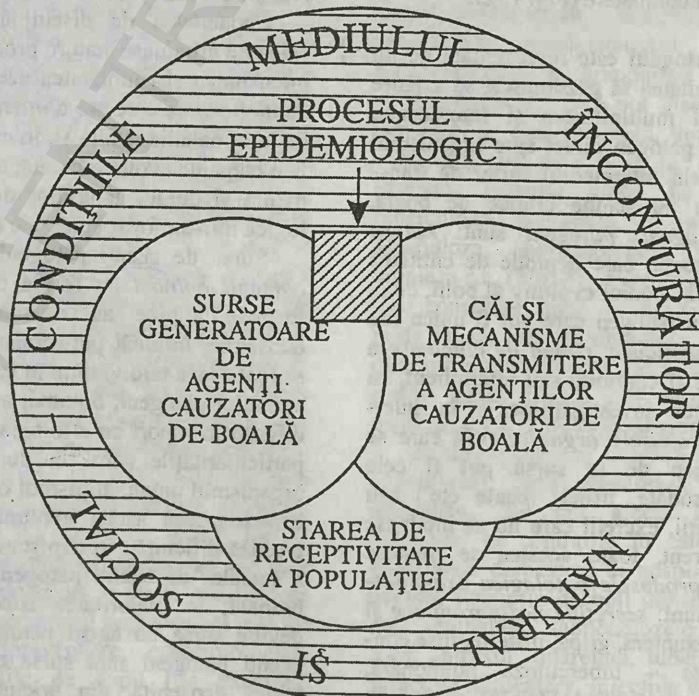


Fig. 1. *Factorii care intervin în apariţia unui proces epidemiologic al unei boli transmisibile sau netransmisibile*

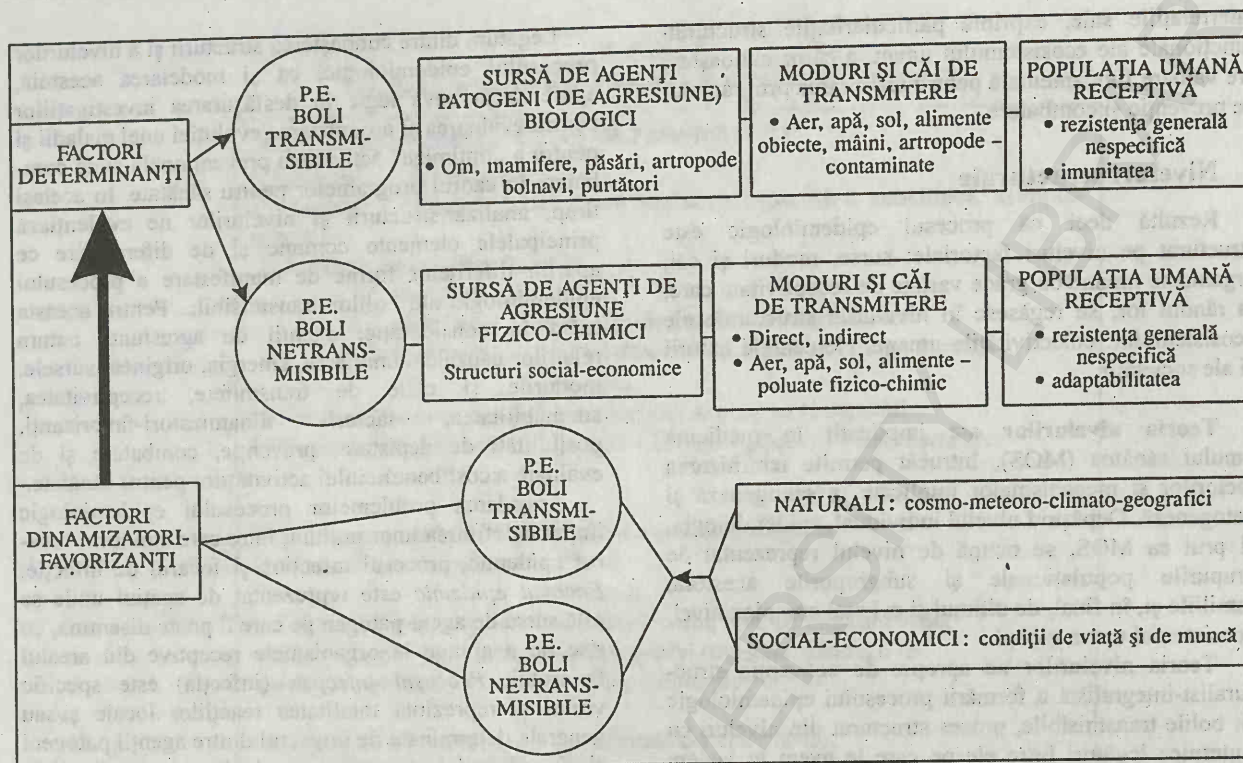


Fig.2. *Structura generală a procesului epidemiologic (P.E.), comparativ, în bolile transmisibile şi netransmisibile*

patogen, modul şi căile de transmitere şi organismul receptiv. Precipitarea întrunirii factorilor determinanţi şi natura formelor de manifestare a procesului epidemiologic depind de momentul intervenţiei şi ponderea factorilor dinamizatori-favorizanţi. Procesul epidemiologic al BNT are în mod legic o structură generală asemănătoare cu cea a BT. Cunoaşterea elementelor comune şi de diferenţiere are importanţă deosebită în orientarea acţiunilor de prevenţie şi combatere (Fig. 1, 2).

Sursa de agenţi patogeni este reprezentată de un organism care are capacitatea să găzduiască, să asigure supravieţuirea, eventual multiplicarea şi întotdeauna diseminarea unui agent patogen direct spre organismul receptiv sau indirect, prin intermediul căilor de transmitere, prezentând sau nu semne clinice de boală. *Atributele sursei de agenţi patogeni* sunt: *natura eliminării* agentului patogen care depinde de entitatea nosologică, forma clinică, stadiul evolutiv al bolii; *căile de eliminare* a agentului patogen care pot fi unice sau multiple, naturale sau artificiale; *ritmul de eliminare* a agentului patogen poate fi continuu sau intermitent, cu implicaţii în organizarea investigaţiilor şi în interpretarea rezultatelor; *produsele organice* prin care se elimină agentul patogen de la sursă pot fi cele fiziologice (sânge, exsudate, urină, fecale etc.) sau patologice (puroi, secreţii, excreţii care nu se întâlnesc obişnuit), în mod curent, toate acestea se numesc „produse patologice"; *produsele patologice examinate* în scop de diagnostic sunt: *secreţiile nazofaringiene* şi *sputa* pentru bolile cu exantem, gripă, difterie, tuse convulsivă, angine; *sputa* – tuberculoza pulmonară, pneumopatiile; *saliva* – parotidita epidemică, rabia etc.; *produsele cutanate şi secreţii* – erizipelul, stafilocociile cutanate, pesta bubonică, antraxul cutanat, tularemia ulcero-ganglionară etc.; *secreţiile mucoaselor şi seroaselor* – conjunctivite, gonococii, sifilis, lepră, infecţii puerperale etc.; *dejectele şi produsele de vărsătură* – febra tifoidă, febrele paratifoide, toxi-infecţiile alimentare, holera etc.; *urina* – febra tifoidă, leptospirozele, tuberculoza etc.; *sângele* – hepatitele virale, infecţia cu HIV, tifosul exantematic, febra recurentă etc.; *laptele* – bruceloza, tuberculoza, antraxul, febra Q, encefalita de căpuşă, stafilococii, streptococii etc.; *laptele matern* – infecţia cu HIV; *placenta* – rubeola etc.

Capacitatea de diseminare a agenţilor patogeni, calea de eliminare, natura produselor patologice, durata, intensitatea şi ritmicitatea acesteia constituie *starea de contagiozitate* care are o intensitate şi o durată variabilă de la o maladie la alta şi, în cadrul aceleiaşi maladii, de la o etapă de evoluţie la alta; acest atribut reglementează natura şi durata acţiunilor de supraveghere epidemiologică într-un focar epidemic (Fig. 3).

Sursa de agenţi patogeni poate fi reprezentată de *oamenii bolnavi* cu forme tipice şi atipice de boală; formele atipice au o semnificaţie epidemiologică deosebită, întrucât pot rămâne nedepistate, sau aceasta se realizează tardiv, timp în care se produce diseminarea agenţilor patogeni; bolnavii au capacitate de diseminare diferită în raport cu etiologia bolii, stadiul de evoluţie, particularităţile care ţin de agentul patogen sau de organismul uman; atipismul clinic şi epidemiologic care caracterizează astăzi evoluţia unor boli transmisibile creează dificultăţi în depistarea şi neutralizarea precoce a surselor de agenţi patogeni reprezentate de oamenii bolnavi; în majoritatea zooantroponozelor, omul nu devine sursă de agent patogen; *oamenii purtători* de agenţi patogeni sunt surse cu semnificaţie epidemiologică deosebită, din pricina *absenţei manifestărilor clinice* (în rest, se definesc prin particularităţile oricărei surse de agent patogen), frecvenţei crescute, proporţiei ridicate de purtători care rămân nedepistaţi, necesităţii unor acţiuni speciale de depistare, dificultăţilor de

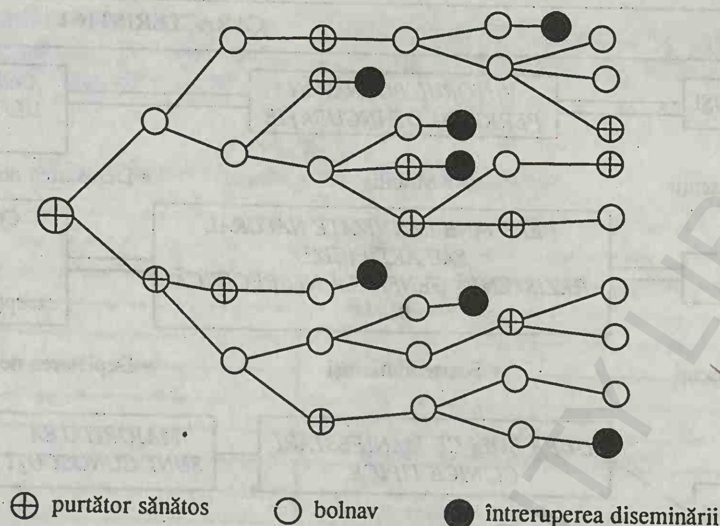


Fig. 3. *Schema procesului de multiplicare a surselor de agent patogen pornind de la purtătorii sănătoşi (după Frost şi Reed)*

asanare a acestora, pericolului pe care-l reprezintă pentru populaţia generală şi, în mod deosebit, pentru colectivităţile de copii, sectorul alimentului şi alimentaţiei, aprovizionarea centralizată cu apă şi unităţile medico-sanitare; instalarea stării de purtător la gazda umană este favorizată de prezenţa distrofiilor, hipovitaminozelor, tulburărilor degenerative sau a unor manifestări cronice la nivelul colecistului, intestinului, amigdalelor, nasului, faringelui, urechii interne etc.

Principalele categorii de purtători de agenţi patogeni sunt următoarele: *purtătorii preinfecţioşi* (viitorii bolnavi aflaţi în incubaţie; purtători precoce şi temporari) se întâlnesc în multe boli transmisibile în care bolnavii aflaţi în perioada de incubaţie, fără semne clinice, diseminează agentul patogen; asemenea stare se poate întâlni în: rujeolă, rubeolă, parotidită, pneumopatii virale, gripă, adenoviroză, hepatite virale, poliomielită, enteroviroze nepoliomielitice, febră tifoidă, febrele paratifoide, dizenteria bacilară, infecţii cu stafilococ, streptococ, tusea convulsivă, tuberculoză, pneumonii bacteriene, pestă pulmonară, meningită cauzată de meningococ, sifilis, psittacoză, trahom, trichomoniază etc.; depistarea acestora este dificil de realizat, mai ales în cazurile sporadice; în epidemii, investigaţiile efectuate la contacţi pot depista parte dintre aceşti purtători; *purtătorii sănătoşi* sunt subiecţi cu un anumit grad de imunitate şi o bună rezistenţă generală nespecifică care pot primi şi reţine agentul patogen de la bolnavii cu forme tipice sau atipice (*primari*) sau de la alţi purtători sănătoşi (*secundari*); de asemenea, pot fi: *temporari* (perioade de câteva zile până la câteva săptămâni) sau *cronici* (pentru luni, ani de zile şi toată viaţa), de exemplu, în hepatitele cu transmitere predominant parenterală, infecţia cu HIV, timp în care aceşti purtători diseminează agentul patogen respectiv spre alte organisme care, în raport cu gradul lor de receptivitate, vor deveni purtători sănătoşi sau vor face boala; depistarea acestor purtători se poate realiza doar în cadrul unor acţiuni tip *screening* populaţional realizat în operaţiunile de supraveghere epidemiologică, îndeosebi în colectivităţile de copii (de exemplu, acţiunile împotriva streptococului betahemolitic grup A); starea de purtător sănătos de agent patogen poate fi întâlnită în: hepatitele virale, poliomielită, pneumoniile virale, infecţia cu HIV, difteria, meningita cauzată de meningococ, infecţiile cu stafilococ, streptococ, pneumoniile cu pneumococ, salmonelozele, dizenteria bacilară, febra tifoidă, febrele paratifoide, ascaridioza etc.; *purtătorii foşti bolnavi* sunt întâlniţi la indivizii care, după vindecarea clinică, nu se debarasează de agentul patogen şi rămân *purtători cunoscuţi* (cei care au fost spitalizaţi) sau *necunoscuţi* (în cazul bolnavilor cu forme atipice, trataţi ambulator). Purtătorii foşti bolnavi pot fi: *convalescenţi* (cunoscuţi sau necunoscuţi) care pot disemina agentul patogen timp de zile, săptămâni sau luni, în cazul foştilor bolnavi de: hepatite virale predominant parenterale, herpangină, psittacoză, conjunctivită bacteriană acută, difterie, meningită cu meningococ, pneumonii cu pneumococ, infecţii cu stafilococ, streptococ, tuse convulsivă, dizenterie bacteriană, salmoneloze, febră tifoidă, febre paratifoide, lepră, tuberculoză, gonoree, sifilis, limfogranulomatoză veneriană, trahom, malarie, ascaridioză, ancylostomiază, dizenterie amoebiană, schistosomiază, trichomoniază ş.a.; *cronici* (cunoscuţi sau necunoscuţi) care pot disemina şi după depăşirea perioadei de convalescenţă, timp de luni, ani sau toată viaţa, aşa cum este cazul în: febra tifoidă, dizenteria bacilară, hepatita virală tip B şi C, trahomul, tuberculoza, bruceloza, tifosul exantematic, malaria, ascaridioza, ancylostomiaza, schistosomiaza, trichomoniaza ş.a. (Fig. 4). *Animalele bolnave* (inclusiv păsările) constituie surse de agenţi patogeni pentru om în peste 90 de maladii denumite zooantroponoze, printre care aproximativ 15-20 interesează şi populaţia Europei; aceste forme includ atât animalele domestice, peridomestice, cât şi pe cele sălbatice.

Zooantroponozele îmbracă un caracter predominant ocupaţional, când interesează oamenii care îngrijesc animalele, dar pot afecta şi populaţia generală, îndeosebi în condiţiile în care s-a produs dispersia animalelor domestice în gospodăriile individuale. Din această categorie de boli transmisibile, în România au fost semnalate: salmonelozele, leptospirozele, bruceloza, antraxul, tularemia, tuberculoza, listerioza, toxiinfecţiile alimentare, infecţiile cu stafilococ, streptococ, rabia, febra Q, febra aftoasă, ornitoza, psittacoza, unele encefalite, toxoplasmoza, helmintiazele, micozele etc. (16, 18, 19). Animalele şi păsările sălbatice pot întreţine „focalitatea naturală" a unor zooantroponoze şi, astfel,

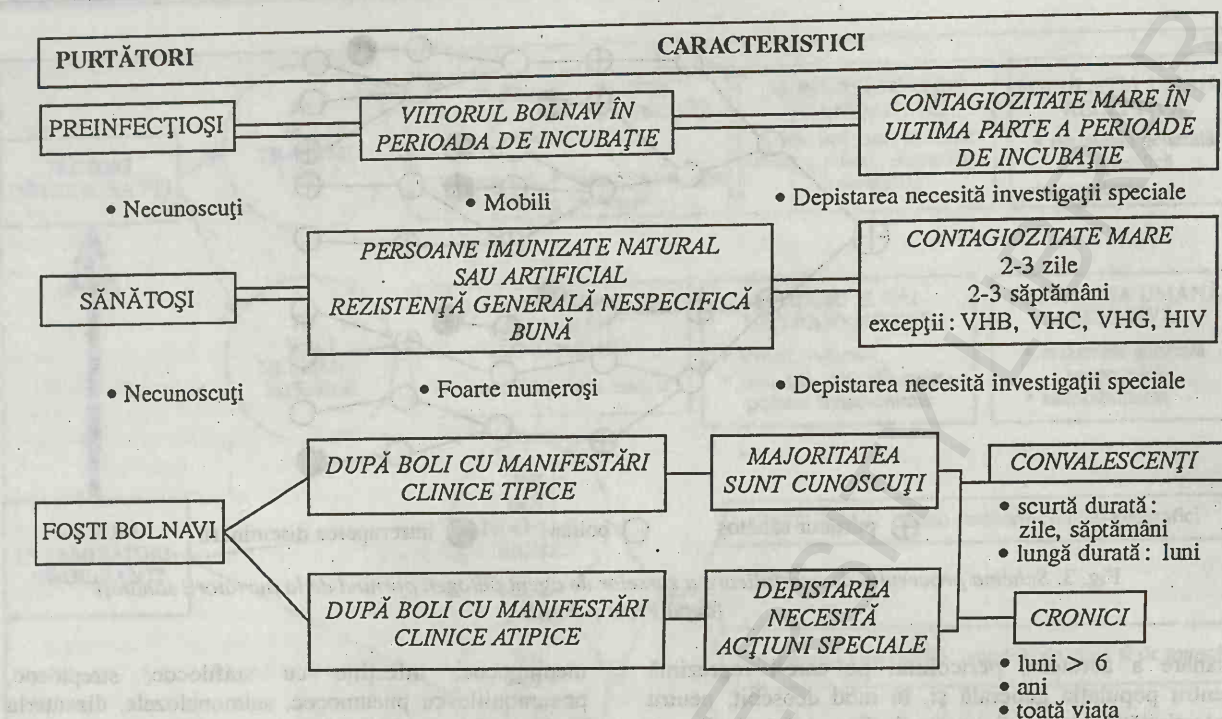


Fig.4. *Categoriile purtătorilor de agenţi patogeni*

să creeze risc de transfer al acestor boli în colectivităţile umane. Prin invazii periodice, animalele sălbatice pot genera focare epizootice printre animalele domestice, cu riscul transferului bolii la om. Omul poate să pătrundă în „focarul natural" al unor zooantroponoze, ca urmare a activităţilor economice de tipul: explorărilor, exploatării bogăţiilor naturale, păstoritului, vânătorii, al muncii pe şantiere sau cu ocazia activităţilor turistice, militare etc. *Animalele purtătoare de agenţi patogeni* prezintă aceleaşi particularităţi ca şi în cazul omului, semnificaţia lor epidemiologică este limitată la grupul zooantroponozelor. În unele circumstanţe, rozătoarele purtătoare de agenţi patogen (şoareci, şobolani) pot juca un rol deosebit ca surse pentru animalele sălbatice şi domestice, precum şi, direct, pentru om.

Artropodele – vectori biologic activi sunt cele care asigură, în mod obligatoriu, dezvoltarea, cel puţin pentru un stadiu biologic, a unui agent patogen. Astfel, unele artropode sunt surse sau/şi cale de vehiculare şi inoculare a unor agenţi patogeni în organismele receptive. Un loc principal între aceste artropode îl ocupă: ţânţarii (malarie, encefalite, febra galbenă, denga, filarioza etc.), păduchele omului (tifosul exantematic, febra recurentă etc.); căpuşele (unele encefalite, tularemia, febra recurentă, febra Q, febra butonoasă etc.); puricii şoarecilor şi şobolanilor (pesta, tularemia, tifosul murin, unele parazitoze etc.); flebotomoii (leishmanioza, bartonelloza etc.) (Tabelul II).

Modurile şi căile de transmitere a agenţilor patogeni

După eliminarea de către sursa generatoare, agentul patogen parcurge un drum, mai lung sau mai scurt, până întâlneşte organismul receptiv pentru a-l contamina sau infecta. În practica epidemiologică, acest transfer este denumit *transmitere de agenţi patogeni*. Contaminarea este un contact pasiv între agenţii patogeni şi un suport animat (tegumente, mucoase, insecte) sau neanimat (aer, apă, sol, alimente, obiecte). Îndepărtarea prin mijloace şi metode variate a agentului patogen de pe respectivul suport se numeşte decontaminare. Numai în cazul suporturilor animate se riscă, în anumite circumstanţe, ca după contaminare să urmeze infecţia. Deci infecţia poate avea loc numai într-un organism viu care este capabil să reacţioneze la agresiunea microbiană.

Oricare suport inert, de natură fizico-chimică sau organică, nu poate fi decât contaminat. Ca atare, noţiunile „istorice" de dezinfecţie şi dezinfectante îşi păstrează locul doar în cadrul procesului educaţional populaţional, iar cea de infestare va indica doar prezenţa unor ectoparaziţi.

Modurile de transmitere a agenţilor patogeni sunt *direct* şi *indirect*. Agenţii patogeni cu rezistenţă mică în mediul extern se transmit prin *modul direct*, adică între sursa de agent patogen şi organismul receptiv aceştia parcurg o distanţă mică şi pentru o durată scurtă de timp (limitare spaţială şi temporală). Transmiterea prin modul direct, specifică agenţilor patogeni cu rezistenţă redusă, presupune inhalarea, contactul fizic, sărutul, muşcătura, transferul transplacentar, produse neonatale, transfuzii de sânge etc. sau utilizarea batistei, prosopului, a unor instrumente medico-chirurgicale etc. recent contaminate. Un asemenea mod de transmitere se impune pentru agenţii etiologici ai gripei, rujeolei, rubeolei, varicelei, parotiditei, meningitei cerebrospinale epidemice etc., dar el poate fi frecvent folosit şi de agenţii patogeni rezistenţi, cum ar fi cei ai hepatitelor virale, rabiei, luesului, gonoreei, stafilocociilor, febrei tifoide, dizenteriei bacilare, micozelor etc. *Modul indirect* de transmitere este mai complex şi implică una sau mai multe căi (apă, aer, sol, alimente, obiecte, mâini, insecte sau combinate: apă + aer, apă + alimente; apă + sol + alimente etc.); în unele boli (tifosul exantematic, febra recurentă de păduche, malaria etc.) agentul patogen este vehiculat de gazde intermediare

(vectori biologic activi). Agenţii patogeni cu un grad ridicat de rezistenţă în mediul extern (salmonele, stafilococi, virusurile hepatitelor, bacteriile sporulate etc.) pot fi vehiculaţi pe arii largi şi pe durată lungă de timp, mărind riscurile de contaminare.

Tabelul II
Surse de agenţi patogeni în unele boli transmisibile

Maladia	Sursa
Gripa	– om
Pneumonii	– om
Rujeola	– om
Rubeola	– om
Varicela	– om
Parotidita	– om
Coriomeningita limfocitară	– maimuţe, câini, pisici, şoareci
BDA – etiologie virală	– om
Hepatitele virale	– om, primate în captivitate
Enteroviroze nepoliomielitice	– om
Poliomielita	– om
Rabia	– carnivore domestice şi sălbatice, animale hematofage şi insectivore
Infecţii cu streptococ	– om
Meningita cu meningococ	– om
Tusea convulsivă	– om
Difteria	– om
Pneumonii cauzate de bacterii	– om
Tuberculoza	– om, bovine
Bruceloza	– bovine, porcine, ovine, caprine, cabaline
Dizenteria bacilară	– om
Febra tifoidă	– om
BDA – etiologie bacteriană	– om, unele animale
Toxiinfecţii alimentare cu *Salmonella*	– animale, păsări, om
Toxiinfecţii alimentare cu stafilococ	– om, bovine
Toxiinfecţii alimentare cu endotoxină bacteriană	– animale
Toxiinfecţii cu *Clostridium perfringens*	– om, bovine, porcine
Holera	– om
Febre paratifoide	– om
Pesta	– şobolanii, puricii şobolanilor, alte rozătoare
Tetanos	– bovine, cabaline, om
Tularemia	– numeroase specii de animale, mai ales rozătoare, unele animale domestice, căpuşele
Lepra	– om
Infecţii cu stafilococ	– om
Listerioza	– animale domestice şi sălbatice, păsări, om
Psittacoza	– păsări cântătoare, papagali, porumbei, curcani, păsări de curte, alte păsări, ocazional omul
Trahomul	– om
Limfogranulomatoza veneriană	– om
Sifilisul	– om
Leptospiroza	– bovine, porcine, câini, şobolani, şoareci, alte rozătoare, caprine sălbatice, vulpi, sconcşi, ratoni, oposumi, reptile
Febra recurentă	– om, rozătoare sălbatice
Febra butonoasă	– iepuri, şoareci de câmp, câini, căpuşe
Febra Q	– căpuşe, animale sălbatice, bovine, ovine, caprine
Febra pătată a Munţilor Stâncoşi	– iepuri, şoareci de câmp, căpuşe, câini
Pneumonii cu *Mycoplasma*	– om
Schistosomiaza	– om, primate, câini, porci, bovine, cai, şoareci de câmp, şobolani
Strongiloidoza	– om, câine
Teniaza	– om, bovine, porci
Toxoplasmoza	– rozătoare, câini, pisici, porcine, bovine, ovine, caprine domestice şi sălbatice, alte mamifere, păsări

Trichineloza	– porcine domestice şi sălbatice, vulpi, lupi, urşi, animale marine, şobolani
Cisticercoza	– porcine, bovine, om
Trichiuriaza	– om
Scabia	– om
Trichomoniaza	– om
Tripanosomiaza americană	– om, câine, pisică, porc, liliac, şobolan, vulpe, sconcs, dihor, maimuţă, oposum
Tripanosomiaza africană	– om, variate specii de antilope, animale sălbatice.

Căile pe care le poate folosi agentul patogen în cursul „transmiterii" pot fi : aerul, apa, solul, alimentele, obiectele, mâinile şi vectorii (insecte, rozătoare) – şi atunci spunem că aceste elemente sunt contaminate (2, 3, 7, 29).

Rolul aerului contaminat în transmiterea agenţilor patogeni. Din cauza proceselor de desicaţie, iradiere, oxigenare, a temperaturii ridicate sau coborâte şi ca urmare a mişcării păturilor componente, aerul nu este un mediu prielnic supravieţuirii îndelungate a agenţilor patogeni. Totuşi, el joacă un rol important în transmiterea agenţilor etiologici ai multor BT, îndeosebi cu poartă de intrare şi cale de eliminare la nivelul căilor respiratorii superioare. În raport cu capacitatea lor de rezistenţă, agenţii patogeni vor supravieţui în aer de la câteva ore până la perioade foarte lungi de timp. Aerul încăperilor poate fi contaminat cu intensitate variabilă, în funcţie de destinaţia acestora, densitatea surselor generatoare de agenţi patogeni, calitatea decontaminării periodice etc. Între bolile ai căror agenţi etiologici pot fi vehiculaţi prin aer, amintim: gripa, virozele cu exantem, parotidita, adenovirozele, tuberculoza, difteria, tusea convulsivă, meningita cauzată de meningococ etc. De asemenea, aerul poate fi implicat şi în transmiterea enterovirozelor poliomielitce şi nepoliomielitice, salmonelozelor, pestei, antraxului, ornitozei, psittacozei, tularemiei, infecţiilor cu stafilococ, streptococ, micozelor etc. Între poluanţii biologici ai aerului se găsesc şi alergeni (mucegaiuri, pigmenţi, pulberi, coloranţi, polenuri, fibre etc.) care, prin acţiunea lor, favorizează agresivitatea agenţilor patogeni. Mecanismul diseminării agenţilor patogeni de la nivelul căilor aeriene a surselor (bolnavi, purtători) a fost descris de Flügge în 1897. În timpul expirării, aerul ieşind cu presiune mare produce aerosolizarea secreţiei de la nivelul epiteliului căilor respiratorii superioare. În acest fel, se elimină picături septice care vor rămâne suspendate în aer pe o durată de timp variabilă şi vor fi dispersate, în raport cu dimensiunile lor (dispersia va fi intensă când dimensiunile nu depăşesc 10 microni). În mod obişnuit, *picăturile septice* sunt diseminate la o distanţă de 1,5-2 m sau, dacă intervine tusea, strănutul, vorbirea, cântarea, la 5-10 m, iar prin intervenţia curenţilor de aer distanţa poate creşte mult.

După o anumită perioadă de timp, picăturile septice pierd o parte din apă, devin mai uşoare, persistă mult în aer, sedimentează pe suprafeţe şi apoi se resuspendă în aer, diseminând agenţii patogeni aflaţi în interiorul masei de substanţe organice sub formă de *nucleosoli septici*. Aceştia se pot cupla cu particulele minerale provenite din pulberile de sol şi, împreună, formează *praful septic* care se combină cu cel provenit din „triturarea" spontană a altor componente septice ajunse într-un anumit spaţiu. Astfel, organismele receptive se vor putea contamina şi eventual infecta, inhalând picături, nucleosoli sau praf septic care pot include germeni patogeni, unii dintre aceştia fiind dotaţi cu mare rezistenţă şi o deosebită agresivitate.

Rolul solului contaminat în transmiterea agenţilor patogeni. Deşi 1 g de sol poate conţine 2-5 miliarde de germeni, solul nu este un mediu prielnic pentru supravieţuirea îndelungată a majorităţii agenţilor patogeni. În afară de bacteriile care sporulează, ceilalţi agenţi supravieţuiesc o perioadă limitată de timp (zile, săptămâni, luni), după natura prelucrării agrotehnice, a compoziţiei chimice, temperaturii, umidităţii, florei telurice, antagonismului microbian şi a bacteriofagilor.

Gradul de contaminare a solului diferă după destinaţia acestuia. O încărcătură microbiană, parazitară şi fungică ridicată vor putea prezenta solurile ameliorate cu ape contaminate şi produse organice de origine umană sau animală. Un risc similar îl prezintă solurile folosite la instalarea adăposturilor pentru animale, a cimitirelor, ca şi cele pe care se practică păşunatul intensiv. Pe solul contaminat se pot întâlni agenţi etiologici ai febrei tifoide, dizenteriei, holerei, tularemiei, brucelozei, tuberculozei, leptospirozelor, hepatitei tip A, poliomielitei, febrei aftoase etc. De asemenea, bacteriile care sporulează pot cauza tetanos, antrax, botulism, cangrenă gazoasă. Uneori se pot întâlni în soluri fungi, ouă şi larve de geohelminţi.

Contaminarea şi eventual infectarea omului se pot realiza pe cale digestivă, consumând apă sau vegetale crude, nespălate; pe cale respiratorie, inhalând pulberi de sol contaminat sau prin tegumentele cu integritate pierdută. Agenţii patogeni care pot contamina solul, şi astfel să producă boli omului, se pot împărţi în 3 categorii: bacterii şi protozoare care pot pătrunde pe cale digestivă şi pot fi excretate de către sursele umane şi transmise la om prin contact direct cu solul contaminat sau prin ingestia de fructe, legume, zarzavaturi, obţinute pe un sol contaminat (om – sol – om); *B. Antharacis, B. tularensis, M. tuberculosis, C. burnetti, Cl. Perfringens*, salmonele, leptospire, listerii etc. sunt agenţi patogeni proveniţi de la animale şi transmişi omului prin contact direct cu solul contaminat prin dejectele animalelor (animal – sol – om); sporii de *Cl. tetani, Cl. botulinum, Cl. Perfringens* (ş.a. Sp.), *B. anthracis*, micete, geohelminţi pot fi prezenţi în sol în mod obişnuit şi transmişi omului prin contact cu solurile contaminate (sol-om).

Rolul apei contaminate în transmiterea agenţilor patogeni. Omul, cea mai elaborată şi complexă structură vie, nu poate exista fără apă. Dacă din corpul unui om de 70 de kg extragem apa, mai rămân 13 kg. Cantitatea de apă existentă pe glob este fixă şi finită. Omul nu o poate spori. În plus, apa dulce pe care omul o poate folosi pentru nevoile sale nu numai că reprezintă doar 0,007% din volumul apei de pe Terra, dar este şi

extrem de neuniform repartizată. Discrepanţele între disponibilitatea de apă pe locuitor sunt enorme. Peste 2 miliarde de oameni nu au acces la apa potabilă salubră şi 3/4 dintre aceştia nu au acces la sisteme de salubritate. Doar 30% din populaţia ţărilor slab dezvoltate are acces la apa salubră, faţă de peste 90% din ţările industrializate. La nivel mondial, 1/5 din locuitorii mediului urban şi 2/3 dintre cei din rural nu beneficiază de apă potabilă suficientă şi de calitate optimă. Peste 4/5 din bolile cunoscute în lume sunt legate de insalubritatea apei. Bolile produse prin utilizarea apei contaminate înregistrează peste 700 milioane de cazuri anual. Morbiditatea în ţările slab dezvoltate este direct proporţională cu gradul de insalubrizare a apei. Se apreciază că populaţia ţărilor în curs de dezvoltare înregistrează anual peste 550 milioane cazuri de trahom, 200 milioane cazuri de schistosomiază, 450 milioane cazuri de dracunculoză, 200 milioane cazuri de malarie, 40 milioane cazuri de oncocercoză ş.a. Cele peste 500 milioane de cazuri de boală diareică acută înregistrate anual şi cei peste 60% copii din zonele rurale, din ţările slab dezvoltate, afectaţi de holeră, febră tifoidă, parazitoze, determină peste 20 de milioane de decese, dintre care 6 milioane la copiii în vârstă de până la 5 ani. La nivel planetar se apreciază că mor zilnic peste 25.000 de oameni din cauza lipsei apei potabile. În ultimul timp se pune acut problema degradării, tot mai intense, a apelor prin deversări menajere şi prin activitate industrială, agricolă şi zootehnică. Poluarea de toate tipurile, chiar dacă nu distruge fizic apa, o face însă, calitativ, inutilizabilă pentru om.

O dată cu intensificarea procesului de industrializare şi urbanizare şi cu dezvoltarea fenomenelor şi activităţilor adiacente, consumul de apă creşte vertiginos, ceea ce impune măsuri de protecţie, economisire, reciclare şi mărire „artificială" a surselor de apă accesibile omului. Necesităţile biologice şi casnice minime zilnice pentru om sunt estimate la 30 l, însă cele optime depăşesc în medie 100 l. În ţările puternic dezvoltate, consumul zilnic pentru fiecare om ajunge la 200-300 l, pentru ca în ţările în curs de dezvoltare să fie, uneori, cu mult sub minimul necesar de 30 l.

Poluarea biologică a apei determină crearea unui suport nutritiv pentru agenţii patogeni: compromiterea procesului de deminaralizare a apei prin blocarea schimburilor de ioni folosiţi ca material filtrant în instalaţiile de tratament; încetinirea proceselor de deferizare şi demanganizare folosite drept mijloace de tratare a apei; accelerarea procesului de coroziune a instalaţiilor de tratare, transport şi distribuţie a apei; modificarea proprietăţilor organoleptice; formarea de compuşi halogenaţi, cu potenţe cancerigene, în cadrul procesului de clorinare a apei; formarea de compuşi organici care, în cantităţi greu decelabile, sunt toxici sau cancerigeni; ridicarea costurilor pentru potabilizarea apei. Poluarea biologică a apei, mai ales a aceleia de suprafaţă, se poate realiza *direct* de la sursele de agenţi patogeni, prin dejectele de origine umană sau animală, prin adăparea animalelor bolnave, scăldare, depunerea cadavrelor de animale etc. Contaminarea *indirectă* are loc prin aer, sol, alimente, recipienţi sau se produce în cazul unor inundaţii, averse de ploaie, cutremure, cataclisme sociale etc. care cauzează defecţiuni, avarii sau prin insuficienţa decontaminării, utilizării neigienice a surselor de apă potabilă etc. Vehicularea agenţilor patogeni prin apă se poate realiza, mai ales pentru cei rezistenţi, pe distanţă mare şi durată de timp apreciabilă. Riscul de transmitere a unui agent patogen depinde de natura sursei de apă, diluţia care o realizează pentru un anumit agent patogen, supravegherea igienică şi epidemiologică, ritmul decontaminărilor. De asemenea, depinde de specia microbiană, numărul şi rezistenţa în mediul apos şi riscul ingerării, la un moment dat, o dată cu apa, a unei doze infectante care are o mărime specifică fiecărui agent patogen.

O singură picătură de apă contaminată poate conţine peste 50 milioane de bacterii, alături de alte microorganisme. Supravieţuirea în apă a unor agenţi patogeni este condiţionată de specia acestora, compoziţia chimică, pH-ul, temperatura, gradul de aerare, iradierea solară, flora microbiană saprofită, protozoarele, bacteriofagii, gradul şi frecvenţa primenirii stratului de apă, natura eventualelor decontaminări chimice etc. Astfel, supravieţuiesc în apă: vibrionul holeric (10-60 de zile), *Salmonella typhi* (20-30 de zile), *Shigella* (4-7 zile), *Mycobacterium tuberculosis* (100-120 de zile), leptospirele (20-40 de zile), brucelele (6-60 de zile), *Pasteurella tularensis* (10-40 de zile), virusurile poliomielitei (120-150 de zile), virusul hepatitei tip A şi E (150-180 de zile), enterovirusurile nepoliomielitice (50-150 de zile), adenovirusurile (10-80 de zile). Între parazitoze amintim: *Entamoeba hystolitica* (40-50 zile), *Giardia intestinalis* (30-40 de zile), *Trichomonas vaginalis* şi *intestinalis* (1-5 ore). Apa poate reprezenta, de asemenea, un mediu favorabil pentru dezvoltarea gazdelor acvatice ale unor helminţi. Apa contaminată poate favoriza transmiterea unor agenţi patogeni prin gheaţă, băuturile nealcoolizate sau slab alcoolizate.

Ingestia apei contaminate poate determina îmbolnăviri cauzate de salmonele, shigele, vibrion holeric, enterovirusuri nepoliomielitice, virusurile poliomielitei, hepatitei virale A şi E, adenovirusuri, *Entamoeba hystolitica, Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura*, chişti de *Fasciola dicrocoelium* ş.a. În mediu umed pot pătrunde prin piele şi mucoase *Stroingyloides stercoralis, Ancylostoma duodenale*, leptospirele etc. Apa plajelor şi cea costieră pot transmite, atât prin ingestie, cât şi prin piele şi mucoase, variaţi agenţi patogeni. Apa constituie mediul de dezvoltare al unor insecte vectoare pentru boli ca: febra galbenă, denga, febra de West Nile, numeroase alte encefalite şi meningoencefalite, malaria, tripanosomiaza, filarioza, oncocercoza etc.

Reducerea riscului de transmitere prin apa contaminată a unor agenţi patogeni impune aprovizionarea sistematizată a colectivităţilor, supravegherea epidemiologică, igienico-sanitară şi de laborator a surselor de apă potabilă, ca şi pentru irigaţii, decontaminarea periodică a apei, instruirea şi controlul medical şi de laborator al persoanelor din sistemul alimentaţiei publice cu apă, educaţia pentru sănătate la nivel populaţional.

Rolul alimentelor contaminate în transmiterea agenţilor patogeni. Bolile transmise prin alimente contaminate au o răspândire mondială deosebit de ridicată, cu implicaţii asupra sănătăţii şi economiei. De aceea, promovarea sănătăţii nu poate fi concepută fără „hrană sănătoasă", necontaminată. Între bolile produse prin consum de alimente contaminate, boala diareică acută (BDA) este întâlnită peste tot în lume, producând ravagii în ţările în curs de dezvoltare, unde copiii, în vârstă de până la 5 ani, sunt afectaţi anual în număr de

800 milioane până la 1 miliard, producând aproximativ 6 milioane de decese, adică câte 10-15 în fiecare minut.

La BDA se pot adăuga ca entități nosologice febra tifoidă, febrele paratifoide, toxiinfecțiile alimentare, dizenteria bacilară, parazitozele ş.a. Pierderile economice produse de bolile cauzate de consumul alimentelor contaminate se apreciază a fi anual de peste 120 milioane mărci în Germania şi aproape 300 milioane de dolari în SUA, reprezentând numai valoarea alimentelor contaminate înlăturate din consum. Asemenea pierderi economice se înregistrează în toate ariile geografice, cu o pondere deosebită în țările în curs de dezvoltare. Fără a evalua în întregime situația pe plan mondial, rezultă că starea de boală pricinuită de consumul de alimente contaminate este una dintre cele mai răspândite riscuri pentru sănătatea populațională şi de afectare a inserției sociale. În comparație cu toate celelalte căi de transmitere, alimentele pot constitui un mediu prielnic supraviețuirii îndelungate (eventual şi pentru o anumită capacitate de multiplicare a unor bacterii) a unei game largi de agenți patogeni. Riscul de contaminare a alimentelor este foarte mare, întrucât acestea parcurg un drum complex de la obținere şi până la consum.

Alimentele de origine animală pot proveni de la animale bolnave sau purtătoare de agenți patogeni. Carnea şi preparatele din carne pot fi contaminate cu virusul febrei aftoase, stafilococ, *B. botulinum*, *P. tularensis*, brucele, salmonele, *Cl. anthracis*, micete, paraziți etc. Laptele poate vehicula salmonele, shigele, brucele, *C. tuberculosis*, *C. burnetii*, stafilococ, streptococ, vibrionul holerul, b. difteriei, *Cl. anthracis*, enterovirusuri nepoliomielitice şi poliomielitice, virusurile unor encefalite, virusul hepatitei tip A şi E etc. Ouăle şi praful obținut din acestea sunt frecvent contaminate cu salmonele, ceea ce impune restricții la utilizarea produselor care nu se supun tratamentului termic.

Contaminarea alimentelor poate fi *primară*, de la origine, sau *secundară*, prin dejectele animalelor bolnave sau purtătoare, ca şi prin intermediul celorlalte căi de transmitere: aer, apă, sol, obiecte, mâini, insecte (în primul rând, *M. domestica*). Produsele alimentare din carne, inclusiv anumite tipuri de conserve care nu se tratează termic în măsură suficientă sau se contaminează după realizarea acestui proces, prezintă un risc major pentru producerea de izbucniri epidemice de toxiinfecții alimentare de tip familial sau în cadrul alimentației publice.

Alimentele de origine vegetală nu creează condiții favorabile de supraviețuire îndelungată a formelor vegetative. Germenii care sporulează, ouăle de helminți şi sporii de fungi pot fi vehiculați perioade lungi de timp. De asemenea, pot fi transmişi şi agenții patogeni care pot contamina şi alimentele de origine animală. Aceste alimente se pot contamina „la origine", prin ape fecaloid-menajere sau îngrăşăminte naturale, de origine umană sau animală, sau contaminarea se produce în diversele etape pe care le parcurg până la consum. Contaminarea secundară poate avea loc ca şi în cazul alimentelor de origine animală, dar riscul creşte când acestea se consumă crude sau insuficient tratate termic. Cerealele contaminate cu urina şi dejectele rozătoarelor bolnave sau purtătoare pot transmite agenții etiologici ai tularemiei şi leptospirozelor.

Alimentele mixte, incluzând variate tipuri de vegetale, iar uneori şi produse de origine animală (salate, creme, maioneze, înghețate etc.), pot constitui un mediu prielnic pentru supraviețuirea şi chiar pentru o tendință de înmulțire a unor agenți patogeni (salmonele, shigele, stafilococ).

Evitarea implicării alimentelor în transmiterea unor agenți patogeni presupune operațiuni complexe realizate prin largi cooperări şi în cadrul unui sistem educațional ridicat, atât al acelora care lucrează în domeniul alimentației şi alimentului, cât şi la nivel populațional.

Rolul obiectelor contaminate în transmiterea agenților patogeni. Diversitatea şi larga utilizare a obiectelor fac din ele o importantă cale de transmitere a agenților patogeni în mediul de viață şi de muncă al omului. Un loc aparte îl ocupă obiectele utilizate pentru asistența medico-sanitară. Contaminarea obiectelor diferă, ca intensitate şi tip de agent patogen, în raport cu natura utilizării acestora. Contaminarea poate fi realizată *direct*, de la sursa de agenți patogeni, prin produsele patologice eliminate (secreții nazofaringiene, lichid oral, spută, urină, materii fecale, sânge, puroi etc.), ca şi *indirect*, prin intermediul aerului, solului, apei, mâinilor etc. Oricare dintre agenții patogeni pot fi vehiculați prin obiecte, cei cu rezistență mică vor supraviețui o perioadă scurtă de timp (virusul gripei, rujeolei, varicelei, rubeolei, meningococului etc.), pe când germenii rezistenți vor persista timp îndelungat (stafilococ, streptococ, *Klebsiella*, *Ps. aeruginosa*, *E. Coli*, *proteus*, *M. tuberculosis*, salmonelele, shigelele, enterovirusurile, virusurile hepatitelor, rickettsiile, sporii, ouăle de helminți etc.). Deşi obiectele se pot contamina uşor şi intens, ele pot fi decontaminate operativ şi eficient, prin variate mijloace şi metode naturale, mecanice, termice şi chimice. În raport cu anumite situații, unele obiecte (mai ales instrumentarul pentru prestații medico-chirurgicale) pot fi sterilizate în condiții de mare siguranță.

Rolul mâinilor contaminate în transmiterea agenților patogeni. Mâinile sunt frecvent şi uneori intens contaminate atât *direct*, de la sursele de agenți patogeni, cât şi *indirect*, cu germeni vehiculați prin: aer, apă, sol, alimente, obiecte şi unele insecte. Pe tegumentele mâinilor contaminate se pot întâlni, în funcție de circumstanțele educaționale, igienico-sanitare şi epidemiologice, o gamă foarte largă de agenți patogeni. Între aceştia amintim: stafilococul, streptococul, pneumococul, gonococul, micobacteriile, clostridiile, colibacilul, *Klebsiella*, proteusul, piocianicul, hemofilii, vibrionii, spirochetele, treponemele, virusurile hepatitelor, enterovirusurile poliomielitice şi nepoliomielitice etc. Riscul de contaminare a mâinilor este deosebit de crescut pentru personalul medico-sanitar, zoo-veterinar, muncitorii din salubritate etc. Autocontaminarea mâinilor se întâlneşte frecvent în cazul bolnavilor şi purtătorilor care nu respectă regulile elementare de igienă individuală. Mâinile contaminate pot fi implicate atât în modul de transmitere direct (de la sursa de agent patogen la receptivi), cât şi indirect, când acestea pot contamina alte mâini sau celelalte căi de transmitere: obiecte, alimente, apă etc. Nu există nici o categorie de agenți patogeni care să nu poată fi transmişi prin mâinile contaminate. Pe cât de uşor, frecvent şi intens sunt contaminate mâinile, pe atât de lesne acestea pot fi decontaminate în mod eficient, prin spălarea frecventă cu apă şi săpun, minimum 2-3 reprize la fiecare operațiune de decontaminare. În anumite împrejurări (chirurgie, obstetrică, îngrijirea prematurilor,

arşilor etc.), mâinile vor fi decontaminate suplimentar cu substanţe chimice (mai ales detergenţi cationici sau amfolitici, alcooli, iodofori). În alte cazuri (prosectură, îngrijirea unor bolnavi), contaminarea mâinilor va fi evitată prin utilizarea mănuşilor de folosinţă unică sau care vor fi resterilizate pentru fiecare nouă utilizare.

Rolul unor insecte în transmiterea agenţilor patogeni. Unele insecte, cum sunt păduchii omului, căpuşele, ţânţarii, anumite specii de purici, flebotomii ş.a., reprezintă gazde obligatorii, cel puţin pentru un stadiu din dezvoltarea unor agenţi patogeni, ceea ce le conferă rolul de sursă (vezi capitolul „Sursele de agenţi patogeni"). Aceşti *vectori biologic „activi"* realizează, în acelaşi timp, şi transmiterea agenţilor respectivi: *păduchele de corp* (pentru tifosul exantematic, febra recurentă europeană, febra de Wolhynia); *căpuşele* (variate specii; pentru encefalite, febra recurentă africană şi asiatică, febra Q, febra butonoasă, tularemie); *ţânţarii* (variate specii; pentru malarie, encefalite, febra galbenă, denga); *puricii* (care parazitează şoarecii şi şobolanii; pentru pestă, tifos murin, diverse parazitoze); *flebotomii* (variate specii; pentru febra papataci, leishmanioza etc.). Alte artropode, între care amintim muştele (variate specii), gândacii de bucătărie, furnicile etc., joacă rol de *vectori pasivi*, care, după ce se contaminează, asigură doar transmiterea pe distanţe şi perioade de timp variabile. Numeroase specii de agenţi patogeni pot astfel ajunge la organisme receptive, realizând deseori şi contaminarea altor căi de transmitere: sol, obiecte, alimente etc. Între vectorii pasivi, *Musca domestica* joacă rolul principal, având capacitatea de a se contamina intens; fiind mobilă, vorace, se înmulţeşte intens şi poate reţine pe suprafaţa corpului (mult mărit prin existenţa perişorilor) şi în cavitatea generală agenţii etiologici ai febrei tifoide, dizenteriei, holerei, tuberculozei, difteriei, infecţiilor cu germeni, condiţionat patogeni, ai pestei, antraxului, brucelozei, infecţiilor enterovirale (poliomielita, enterovirozele nepoliomielitice, inclusiv hepatita tip A), ai unor micoze şi parazitoze etc.

Receptivitatea populaţională. *Receptivitatea* reprezintă acea stare a organismului care nu-i conferă acestuia posibilitatea de a învinge o agresiune microbiană, parazitară sau fungică. Evaluând situaţia la nivelul variatelor colectivităţi, se obţin informaţii cu semnificaţie prognostică şi cu implicaţii practice despre receptivitatea populaţională. *Nereceptivitatea* este starea opusă receptivităţii, pe care o realizăm prin mijloace generale, nespecifice sau specifice. Această stare poate împiedica pătrunderea în organism sau asigură distrugerea şi eliminarea agenţilor patogeni. Nereceptivitatea apare ca o „ripostă a viului" la agresiunile provenite din ecosistem. Organismul uman reacţionează prin producerea mijloacelor de apărare generală şi specifică.

Natura receptivităţii sau nereceptivităţii este dependentă de numeroşi factori care ţin de particularităţile genetice individuale, de vârstă, sex, stări fiziologice sau patologice etc. În funcţie de aceste particularităţi, agresiunea produsă de agenţii patogeni poate fi urmată de absenţa bolii, de starea de purtător sau prezenţa bolii tipice ori atipice. Reglarea genetică a rezistenţei generale a organismului se evidenţiază în calitatea şi promptitudinea intervenţiei unor factori şi mecanisme (8, 18): receptivitate particulară la infecţii în general sau, la unele, în particular; severitatea evolutivă diferită, tipic, atipic, tendinţa la cronicizare, la complicaţii, recidive etc.; promptitudinea, intensitatea, durata imunităţii naturale sau artificiale, sinteza interferonului ş.a.; apariţia unor reacţii imunopatologice; variaţia calitativă şi cantitativă a activităţii sistemului fagocitar; calitatea structurală şi funcţională a sistemului complementului; variaţia calitativă şi cantitativă a funcţiei IgA secretorii la nivelul epiteliului căilor respiratorii, cu eventuala formare de complexe imunocirculante la nivel pulmonar; lipsa capacităţii neutralizante asupra agenţilor patogeni la nivelul mucoaselor; calitatea proceselor de apărare, inflamatorii; comportamentul mecanismelor de autoreglare (feedback, neurofuncţională); calitatea porţilor de intrare (nazală, bucală, faringiană, vaginală, etc.); calitatea eficienţei aparatului muco-ciliar.

În afara condiţionării genetice, natura rezistenţei în faţa agresiunilor biologice este dependentă de factorii naturali şi social-economici, care, prin intervenţia lor negativă, pot deregla parţial sau pe ansamblu mecanismele şi factorii rezistenţei organismului uman. Rezistenţa faţă de infecţie are două componente: nespecifică (generală) şi specifică.

Rezistenţa nespecifică (generală) este dependentă de: integritatea barierelor cutanate şi a mucoaselor, de hematopoieză, metabolizare, inflamaţie, fagocitoză, coloidopexie, sistemele secretorii antimicrobiene, imunoglobulinogeneza nespecifică, sistemul properdinic şi complement, secreţiile de mucus, aciditatea gastrică şi vaginală, pH-ul cutanat ş.a. Eficienţa protectoare a rezistenţei nespecifice a organismului faţă de infecţie este influenţată şi de regimul fluxionar, de scurgere de la interior către exterior care asigură o epurare continuă a agenţilor patogeni prin mecanisme variate şi complexe. Între acestea amintim: acţiunea aparatului mucociliar al căilor respiratorii; blocarea difuziunii bacteriene de către submucoase, care conţin o reţea bogată de fibre elastice şi de colagen îmbibate cu un gel de mucopolizaharide acide; oprirea proliferării enterobacteriilor patogene prin regimul de scurgere al tubului digestiv; efectul anticoliestazic şi antibacterian al acizilor biliari şi al fluxului biliar normal; acţiunea lizozimului (care este o enzimă mucolitică, bactericidă, potenţată de prezenţa IgA, prezentă în lapte, mucoasa bucală, mucusul nazal, lichidul oral, în piele şi sânge); acţiunea virulicidă a mucoproteinelor de suprafaţă care se găsesc în mucus, plasmă, urină; efectul protector asupra conjunctivei al regimului fluxionar lacrimal; activitatea polivalent-nespecifică, antivirală, antibacteriană, antimicotică, antitoxică a IgA secretorii la nivelul mucoaselor respiratorii, digestive, urinare şi altele, care, concomitent cu stimularea acţiunilor protectoare ale mucusului, cililor, complementului, celulelor T din secreţiile nazofaringiene şi bronşice, determină inhibarea aderenţei microbiene pe celulele epiteliale şi asigură producerea de coproanticorpi. La aceşti factori şi mecanisme se adaugă: factorul pirogen endogen care stimulează metabolismul tisular, limitează proliferarea unor agenţi patogeni, intensifică fagocitoza; mediatorul endogen leucocitar; sistemul limfokinic care creşte eficienţa imunităţii celulare; sistemul globulino-lipoproteic de detoxifiere a endotoxinelor; feroproteinele cu acţiune inhibitorie asupra multor specii microbiene; lactoferina bacteriostatică din lapte, bilă, lacrimi, lichidul sinovial etc.; interferonii care sunt

glicoproteine şi care stimulează la celulele gazdei capacitatea de a învinge invazia virală; efecte antimicrobiene nespecifice determină şi ceruloplasmina, haptoglobina, antitripsina ş.a. „Poarta de intrare” a agenţilor patogeni poate fi protejată mecanic prin hipersecreţiile lacrimale, nazale, bucale, mişcarea cililor, perii şi mucusul nazal, tuse, vomă, strănut, micţiune, tranzitul intestinal, secreţiile sudorale şi sebacee, pierderea celulelor stratului superficial al pielii, mucoaselor şi seroaselor etc. (8, 16, 25).

Rezistenţa specifică (imunitatea) este dependentă de prezenţa anticorpilor (umorală) şi/sau a unor celule cu capacitate protectivă antiinfecţioasă (celulară). În faţa agenţilor de agresiune biologică, organismul răspunde printr-un complex de reacţii umorale şi celulare cu asemănări, dar şi cu deosebiri faţă de reacţiile la agresiunile fizico-chimice. Ca răspuns la pătrunderea de materiale organice străine (agenţii de agresiune biologică), în funcţie de compoziţia agentului de agresiune, organismul răspunde printr-un proces adaptativ reprezentat de imunitate. În acest mod se realizează o homeostazie imunologică, urmare a unor însuşiri genetice care conferă organismului capacitatea de a recunoaşte şi neutraliza agenţii organici ce ar putea să o perturbe. Se declanşează procese complexe de luptă specializată şi specifică, de mare eficienţă (imunoglobulinogeneza specifică – anticorpii şi celulele specializate), care se alătură mijloacelor nespecifice de luptă împotriva agenţilor patogeni.

Vom prezenta o clasificare a imunităţii care are o largă utilizare în epidemiologie. *Imunitatea naturală* realizată fără intervenţia omului şi întrunind trei tipuri: *de specie*, care reflectă faptul că omul şi animalele au boli specifice; imunitatea de specie nu este absolută, dovadă fiind numărul relativ mare de zooantroponoze; *pasivă*, care se instalează urmare a transferului transplacentar de anticorpi; exprimă experienţa imunologică a mamei, asigură protecţia nou-născutului şi sugarului, cu intensităţi variabile, pe o durată de 2-6 luni; de existenţa acestei imunităţi se ţine seamă la elaborarea programelor de vaccinări şi a altor măsuri de supraveghere epidemiologică; *activă* – este imunitatea care rezultă ca urmare a trecerii printr-o infecţie tipică sau atipică, cu intensitate şi durată variabile; exprimă experienţa epidemiologică a unor grupuri populaţionale şi poate fi utilă la stabilirea fondului imunitar populaţional. *Imunitatea artificială* este realizată după voinţa omului, în cadrul unor programe prevenţionale, utilizându-se produse biologice care determină protecţia specifică. Această categorie de imunitate se subîmparte în: *imunitate artificial-activă*, care necesită administrarea vaccinurilor pentru a se declanşa mecanismele imunogene; *imunitate artificial-pasivă*, care se obţine prin administrare de seruri imune sau imunoglobuline, organismul fiind doar un „consumator”.

Eficienţa rezistenţei nespecifice (generale) şi a imunităţii poate fi sporită prin utilizarea anticorpilor monoclonali, cu acţiune idiotipică, şi a unor sisteme imunomodulatoare, între care sunt deja cunoscute imunostimulatoarele ribozomale ce activează procesele naturale de apărare antiinfecţioasă. Imunostimulatoarele preparate din proteoglicani membranari şi ribozomi bacterieni au efecte complementare şi sinergice. Proteoglicanii membranari întăresc răspunsul imunogen indus de ribozomi. Un asemenea imunostimulator mixt, membranar-ribozomal deschide calea obţinerii unui imunostimulant activ la toate nivelurile sistemului imunitar, care poate induce concomitent apărarea precoce, prin activarea polinuclearelor, macrofagelor şi celulelor NK („Natural Killer”), apărarea pe baza memoriei imunitare (producerea de anticorpi specifici şi de celule T cu memorie) şi cea rezultând din producerea de mediatori imunitari (interleukina 1 şi 2, interferonul alfa etc.). Diversele tipuri şi procedee imunitare creează în populaţie un *fond imunitar* care poate fi evaluat prin metode serologice (seroepidemiologie), stabilindu-se proporţiile de posesori de un anumit tip de anticorpi. Fondul imunitar evidenţiază particularităţile „istoriei epidemiologice” a unor boli şi permite emiterea de prognoze asupra tendinţelor evoluţiei acestora. În acest mod se pot obţine informaţii utile pentru elaborarea programelor de supraveghere epidemiologică populaţională, prevenţională sau de combatere. De asemenea, evaluarea eficienţei acţiunilor de imunoprevenţie (vaccinuri, seruri, Ig) beneficiază de investigaţiile care pun în evidenţă tipurile, cantitatea şi persistenţa anticorpilor faţă de anumite antigene vaccinale sau „sălbatice”. Aşa se procedează frecvent în gripă şi alte infecţii acute ale aparatului respirator cu etiologie virală, unele viroze cu exantem, poliomielită, tetanos, difterie etc.

Factorii dinamizatori-favorizanţi ai procesului epidemiologic. Crearea „momentelor critice” de întrunire a factorilor determinanţi ai proceselor epidemiologice şi imprimarea unor forme de manifestare a acestora sunt dependente de ponderea cu care intervin dinamizator anumiţi factori proveniţi din componenta naturală şi cea socială a ecosistemului uman. Aceşti factori se împart în două grupuri: *naturali* şi *socioeconomici*. Intervenţia dinamizatoare asupra proceselor epidemiologice se instituie când aceşti factori capătă valenţe nesanogene, iar efectele lor au intensitate variabilă în funcţie de „cuplarea” şi activitatea lor sinergică. Între modurile de acţiune ale celor două grupuri de factori există puternice interrelaţii. Cunoaşterea riscurilor de intervenţie nesanogenă a factorilor naturali şi economico-sociali permite elaborarea de măsuri prevenţionale, care pot evita constituirea proceselor epidemiologice sau le pot modera extensibilitatea şi agresivitatea. Deşi intervenţia nesanogenă a unor factori naturali sau socioeconomici a fost demonstrată, în practică nu este uşor de sesizat natura şi ponderea acestora în degradarea stării de sănătate, îndeosebi din cauza acţiunii lor asociative.

Factorii naturali includ fenomenele cosmice (activitatea solară) care imprimă anumite particularităţi condiţiilor meteorologice (umiditatea, temperatura, mişcarea aerului, nebulozitatea); acestea, la rândul lor, sunt dependente de latitudine, altitudine, relief, structuri geografice, cutremure, inundaţii, secetă, suprafeţe de apă şi cele acoperite cu păduri, natura exploatărilor agricole, forestiere, minerale etc.

Factorii socioeconomici nesanogeni derivă din condiţiile de viaţă (locuinţa, alimentaţia, aprovizionarea cu apă, aglomeraţia, asistenţa medico-sanitară, asistenţa cultural-educativă, comercială, de prestaţii populaţionale, transporturile etc.) şi *condiţiile de muncă* (profesia, caracteristicile locului de muncă, gradul de calificare, vechimea în muncă, natura proceselor tehnologice, veniturile salariale, şomajul, igiena, salubritatea, microclimatul, mijloace de protecţie, riscuri particulare etc.).

Pentru BT, implicarea factorilor dinamizatori poate fi evidenţiată mai ales prin caracteristicile pe care le îmbracă procesul lor epidemiologic. Astfel, ca urmare a intervenţiei concomitente a unor factori naturali şi socioeconomici, există o „patologie geografică” caracterizată prin preponderenţa unor boli în anumite arii geografice (patologia zonelor temperate, nordice, tropicale, subtropicale, de la Extremul Nord şi Extremul Sud etc.) (9, 29). Gradul de sensibilitate a organismului supus influenţei oscilaţiilor factorilor meteorologici este definit în raport cu intensitatea şi amplitudinea acestora, precum şi cu particularităţile individuale. Oscilaţiile în anumite limite sunt favorabile, întrucât stimulează mecanismele adaptative, făcându-le capabile să reziste unor condiţii deosebite. Evitarea expunerii organismului la variaţiile factorilor naturali şi la trecerea bruscă de la o caracteristică la alta constituie o premisă a prevenirii unor îmbolnăviri şi la agravarea altora. Influenţa variaţiilor mari şi brutale care depăşesc limitele de adaptare poate provoca stări patologice. Mecanismele fizicochimice care se declanşează sub influenţa factorilor naturali au la bază modificări funcţionale ale sistemului nervos vegetativ şi endocrin şi o variaţie mare a conţinutului în oxigen a reacţiilor enzimatice din ţesuturi.

Comportarea organismului uman faţă de influenţele factorilor naturali este guvernată de legi biologice, după care efectul agresional este determinat nu numai de abaterile cu intensitate ridicată sau medie, dar şi de trecerea bruscă de la un nivel la altul, chiar în cadrul limitelor obişnuit tolerate. Stările morbide vor fi cu atât mai evidente cu cât oscilaţiile valorilor factorilor naturali depăşesc mai mult media acestora faţă de nivelul la care organismul este adaptat (3, 23). Supraactivitatea cosmică, caracterizată prin formarea petelor, erupţiilor şi protuberanţelor solare, determină variaţii puternice ale fenomenelor meteorologice, urmare a vântului şi furtunilor solare care sunt însoţite de un flux continuu de particule şi radiaţii electromagnetice ce traversează tot sistemul planetar, parte dintre acestea ajungând şi pe Terra. Fenomenele biologice ale organismului uman sunt puternic influenţate de ionizarea generală a aerului, de inversiunile încărcăturii ionice care corespund oscilaţiilor presiunii atmosferice, la rândul ei dependentă de factorii cosmici. Se pare că tocmai ionizarea aerului ar fi factorul principal prin care se realizează acţiunea factorilor naturali asupra sănătăţii umane. Este cunoscută acţiunea sanogenă a aerului ionizat negativ, în comparaţie cu cel ionizat pozitiv care creează, prin mecanisme complexe, riscuri pentru sănătatea omului. În perioadele cu activitate cosmică intensă se înregistrează creşteri ale valorilor de morbiditate şi mortalitate prin bolile transmisibile, iar procesele epidemiologice au tendinţa la evoluţie extensivă şi severă. Marile cicluri epidemice ale unor boli, în care gripa se remarcă în mod deosebit, sunt în relaţie semnificativă cu fenomenele cosmice. Factorii cosmici determină modificări bruşte, dinamizatoare ale proceselor epidemiologice ale BT, prin perturbări meteorologice a căror acţiune se poate evidenţia mai uşor şi care au fost mult studiate.

Atât procesele biologice individuale, cât şi cele evidenţiate populaţional prezintă caracteristici datorită faptului că organismul uman, determinat atât genetic, cât şi prin acţiunea factorilor ambientali, prezintă o variabilitate periodică a unor parametri biologici, variabilitate cunoscută sub noţiunea de bioritm. Este vorba despre o variaţie ritmică a unor parametri globali (fizici, emotivi, intelectuali), cât şi a unor constante homeostatice ale organismului (concentraţii hormonale, enzimatice etc.). Astfel, activitatea sistemului imunitar se suprapune ritmurilor circadiene specifice omului. Cantitatea celulelor din măduva osoasă necesară sistemului imunitar, procesul de trecere a limfocitelor în sânge, circulaţia lor în mediul sangvin, producerea de anticorpi, activitatea fagocitară a leucocitelor etc. – fiecare dintre acestea îşi are ritmul propriu (2, 3, 8). Bioperiodicitatea, cu o certă origine genetică, se manifestă ca un fenomen de adaptare la variaţiile ciclice ale unor factori naturali. Organismele manifestă capacitatea de a reacţiona în anumite moduri la acţiunea factorilor cosmo-meteoro-climato-geografici. Între aceştia, *factorii meteorologici* ocupă un loc principal, acţionând permanent şi în mod variat, producând influenţe complexe asupra organismelor, a formei de evoluţie a proceselor epidemiologice. *Presiunea atmosferică* cu oscilaţii puternice poate produce dezechilibre între presiunea interioară şi cea exterioară a organismului, urmate de perturbări metabolice, nervoase, endocrine şi biofizice. *Temperatura, umiditatea, nebulozitatea* şi *mişcarea aerului* prezintă oscilaţii care pot influenţa negativ apariţia şi evoluţia multor boli transmisibile: răcelile comune (cu etiologii variate), gripa, infecţiile cauzate de streptococul betahemolitic grup A, rinofaringitele, anginele, bronşitele, pneumopatiile etc. Se remarcă atât un „exces” de morbiditate, cât şi în ce priveşte complicaţiile şi mortalitatea sezonieră pentru BT (în sezonul rece, pentru afecţiunile cauzate de agenţi patogeni cu „poartă de intrare” la nivelul aparatului respirator şi respectiv la cel digestiv, în sezonul cald). Factorii meteorologici prezintă acţiuni diferenţiate care marchează în zonele temperate cele 4 sezoane, imprimând, prin aceasta, o manifestare sezonieră comportamentelor sociale ale omului şi, în consecinţă, ale multor BT. De aceea, cea mai evidentă intervenţie a factorilor dinamizatori-favorizanţi se observă în cadrul „sezonalităţii” BT, semnalate îndeosebi în zonele temperate (9, 15, 18, 21).

Bolile transmisibile care interesează *aparatul respirator* au o frecvenţă crescută în sezonul rece şi de trecere, ca urmare a intervenţiei concomitente a unor factori ca: suprasolicitarea mijloacelor de apărare ale „porţii de intrare respiratorii” din cauza variaţiei intense a valorilor factorilor meteorologici (temperatură, umiditate, curenţi de aer, nebulozitate) şi care determină vasoconstricţie frecventă şi prelungită la nivelul epiteliului căilor respiratorii, urmată de: scăderea activităţii secretorie (de tip Ig A, de mucină, lizozim şi interferon), reducerea activităţii cililor, scăderea capacităţii fagocitare, modificarea raporturilor elementelor sistemului complement şi ale celui properdinic; gamaglobulinele şi anticorpii înregistrează modificări sezoniere şi multianuale etc.; în aceste condiţii, celulele epiteliului respirator pot fi uşor invadate de virusuri şi bacterii, de unde pot trece, pe cale sangvină şi limfatică, în circulaţia generală şi, de asemenea, pot pătrunde, din aproape în aproape, în diversele etaje ale aparatului respirator; condiţiile de aglomeraţie specifice sezonului rece asigură multiplicarea surselor de agenţi patogeni (bolnavi, purtători) şi situarea lor în preajma organismelor receptive (colectivităţi de preşcolari, şcolari, universitare, militare; aglomeraţia în familie sau

la locul de muncă, activități cultural-educative, sportive, mijloace de transport în comun etc.); în sezonul rece transmiterea unor agenți patogeni prin aerul contaminat este facilitată de insuficiența măsurilor de igienă și decontaminare a aerului din încăperi; rezistența generală a organismului are tendință să scadă, ca urmare a suprasolicitărilor impuse de sezonul rece, care se însoțește și de un dezechilibru nutrițional (insuficiența vitaminelor, proteinelor, microelementelor etc.).

Este demonstrat faptul că, în sezonul rece, oscilațiile accentuate ale elementelor meteorologice favorizează izbucnirea epidemiilor de gripă. Răspândirea virusului gripei se realizează prin picături septice și nucleosoli ale căror formare și vehiculare sunt favorizate de umiditate, nebulozitate, temperaturi oscilând în jur de zero grade, modificări frecvente ale presiunii atmosferice etc. Frigul și răcirea lentă acționează asupra sistemului nervos și endocrin, ceea ce favorizează scăderea rezistenței la nivelul căilor respiratorii superioare și crearea de mari grupuri populaționale receptive. Mișcarea aerului sub forma vânturilor poate favoriza transportul unor agenți patogeni pe distanțe mari, înglobați în picături de apă, nucleosoli sau particule de praf. Bolile transmisibile care afectează *tubul digestiv* au o incidență mai crescută în sezonul cald, deoarece procesul lor epidemiologic este dinamizat de numeroși factori, între care amintim: mijloacele („barierele") de apărare ale „porții de intrare" digestivă (aciditatea gastrică, secrețiile de mucus și cele cu rol în digestie, peristaltismul intestinal etc.) își modifică parametrii ca urmare a suprasolicitărilor determinate de consumul crescut de lichide și celuloză (legume, zarzavaturi, fructe); brasajul populațional, specific sezonului cald (colectivități temporare de copii și tineret, activități militare, turismul, exploatarea unor bogății naturale, păstoritul, munca pe șantiere etc.), determină riscuri în ceea ce privește consumul de alimente și apă contaminate în condițiile unor abateri de la regulile generale de igienă; consumul crescut de legume, zarzavaturi și fructe, insuficient decontaminate mecanic sau termic; aversele de ploaie și inundațiile pot favoriza contaminarea surselor de apă potabilă; anotimpul călduros favorizează activitatea unor vectori (muștele și alte insecte, șoarecii, șobolanii și alte animale) care joacă rolul important de sursă și cale de transmitere a unor agenți patogeni, cu risc de a contamina apa și alimentele și prin acestea, organismul uman receptiv. Și ceilalți factori naturali, cum sunt: latitudinea, altitudinea, relieful, pânza naturală de apă, vegetația etc., pot contribui la apariția și extinderea unor îmbolnăviri.

Intervenția negativă a factorilor naturali asupra proceselor epidemiologice a BT poate fi potențată de anumiți *factori socioeconomici deficitari*, între care amintim: *locuința* (supraaglomerată, umedă, întunecoasă, invadată de rozătoare și paraziți, prost ventilată, amplasată într-o zonă cu surse de poluare etc.); *alimentația* (insuficientă cantitativ și calitativ, condiții neigienice de preparare și consum etc.); *apa potabilă* (insuficientă, contaminată etc.); *aglomerațiile* (în anumite spații de locuit, de muncă, transport în comun, agrement etc.); *brasajul populațional* (navetismul, turismul, migrațiile pentru muncă sau impuse de cataclisme naturale și sociale etc.); *condițiile generale de muncă* (profesia, calificarea, caracteristicile locului de muncă, șomajul etc.); *gradul de cultură* (generală, sanitară etc.) (4, 6, 22, 26).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Particularitățile factorilor determinanți, momentul și ponderea intervenției factorilor dinamizatorifavorizanți pot imprima proceselor epidemiologice anumite forme de manifestare. În funcție de *numărul, dispersia temporală* și *spațială* ale unor îmbolnăviri într-un grup populațional, se pot diferenția patru Forme de manifestare a procesului epidemiologic: *sporadică, endemică, epidemică, pandemică* (10, 11, 18, 19, 25). Aceste manifestări prezintă, deseori, intricări și forme de trecere în sensul: sporadico-endemic, endemo-epidemic, epidemo-pandemic. Urmare a unor măsuri de intervenție prevențională și de combatere, ca și prin supraveghere epidemiologică, aceste forme pot avea tendința de „restrângere" spre o manifestare sporadică până la valorile caracteristice eradicării.

În raport cu tendința la dispersie sau concentrare spațială și temporală, într-o anumită colectivitate, același număr de cazuri pot prezenta morbiditate sporadică, endemică sau epidemică, precum în modelul: dispensarele teritoriale rurale A, B, C cu câte 4 sate (spațiul) înregistrează câte 10 cazuri (numărul) de hepatită virală (HV) pentru 12 luni (timpul); *dispensarul A* are morbiditate *sporadică*, întrucât cele 10 cazuri de HV au fost dispersate în toate cele 4 sate și în multe luni ale anului; *dispensarul B* raportează o morbiditate *endemică*, deoarece s-a manifestat o tendință de concentrare: cele 10 cazuri s-au înregistrat în 2 sate, pe durata de 5 luni, situație similară cu 2-3 ani anteriori; *dispensarul C* semnalează o morbiditate *epidemică*, deoarece 8 din cele 10 cazuri s-au înregistrat într-o perioadă de câteva zile, într-o colectivitate școlară. Situații similare se pot descrie și pentru cartierele unui oraș, într-o mică unitate economică sau în secțiile de muncă ale unei întreprinderi industriale.

Manifestarea sporadică reprezintă deci o morbiditate redusă, cu mare dispersie temporală și spațială, iar cazurile de boală nu au legătură aparentă între ele. Această manifestare evidențiază o situație epidemiologică satisfăcătoare, cu un număr redus de surse de agenți patogeni, un control optim al căilor de transmitere și valori reduse ale prevalenței receptivilor. În același timp, caracterul sporadic reflectă o activitate corespunzătoare de supraveghere epidemiologică, de prevenire și combatere. De asemenea, rezultă că factorii naturali și social-economici nu au o capacitate dinamizatoare deosebită pentru procesele epidemiologice. O asemenea situație favorabilă întâlnim în țara noastră în boli ca rujeola, tetanosul, tusea convulsivă, poliomielita, febra tifoidă, unele zooantroponoze etc. Menținerea acestei situații optime impune organizarea unei supravegheri epidemiologice generale prevenționale. Lipsa acesteia poate crea condițiile evoluției caracterului sporadic spre manifestări endemice sau epidemice ale procesului epidemiologic al diferitelor boli transmisibile.

Manifestarea endemică este caracterizată printr-o morbiditate redusă, îmbolnăvirile nu au legătură aparentă între ele, dar există tendința de concentrare spațială și temporală, care poate duce la izbucnirea unor epidemii. Acest tip de manifestare presupune existența, deși în număr redus, a factorilor determinanți ai procesului epidemiologic, iar factorii dinamizatori au o prezență semnificativă. O asemenea situație epidemiologică se poate întâlni în febra tifoidă, dizenterie, infecții cu streptococ betahemolitic grup A, hepatite virale,

enteroviroze nepoliomielitice, unele zooantroponoze, biohelmintiaze etc. Morbiditatea endemică marchează o situaţie epidemiologică „cu risc", ca urmare a unor deficienţe în activitatea preventională şi de combatere. Pe fondul de morbiditate endemică pot să apară manifestări epidemice cu extensivitate variabilă.

Manifestarea epidemică se poate constitui în circumstanţe epidemiologice particulare: intrarea sau reintrarea în circulaţie a unor agenţi patogeni, urmată de multiplicarea surselor, contaminarea căilor de transmitere, acumularea unui fond important de persoane receptive şi, eventual, intervenţia favorizantă a unor factori naturali şi economico-sociali. Toate aceste condiţii „cu risc" se pot crea când există şi deficienţe în activitatea epidemiologică şi igienico-sanitară. În funcţie de modul şi căile de transmitere implicate predominant, epidemiile vor putea fi denumite după cum intervin: modul de viaţă neigienic, aerul, apa, alimentele contaminate sau unele insecte. Epidemiile se pot caracteriza, de asemenea, prin: *natura debutului* („explozive", „lente"), *extensivitate* („excesul de morbiditate"), *severitate* („excesul de complicaţii şi mortalitate"), *durata de evoluţie* (scurtă, medie, lungă), *modul de stingere* (brusc, lent sau „trenant"), *perioada interepidemică* (scurtă, medie, lungă). Manifestări epidemice pot înregistra, în anumite circumstanţe epidemiologice, cu mari diferenţe geografice, boli ca: salmonelozele, dizenteria bacilară, hepatitele virale, gripa, infecţiile acute comune ale aparatului respirator cu etiologie virală, enterovirozele nepoliomielitice, angina cauzată de streptococul betahemolitic grup A, rujeola, rubeola, varicela, parotidita, meningita cu meningococ, leptospirozele etc. (Fig. 5). Programele de supraveghere epidemiologică cu caracter preventional şi de combatere, ca şi reducerea ponderii intervenţiei nesanogene a factorilor naturali şi economico-sociali au limitat tendinţa de manifestare epidemică a multor boli transmisibile în unele zone geografice.

Manifestarea pandemică apare, de cele mai multe ori, ca o cumulare de epidemii cu caracter extensiv, care ajung să intereseze arii largi de pe glob sau chiar continente întregi. O asemenea manifestare depinde atât de caracteristicile agenţilor patogeni, cât şi de condiţiile naturale şi social-economice care pot crea „momente critice" de întrunire a factorilor determinanţi ai procesului epidemiologic. Aşa s-au petrecut faptele, în

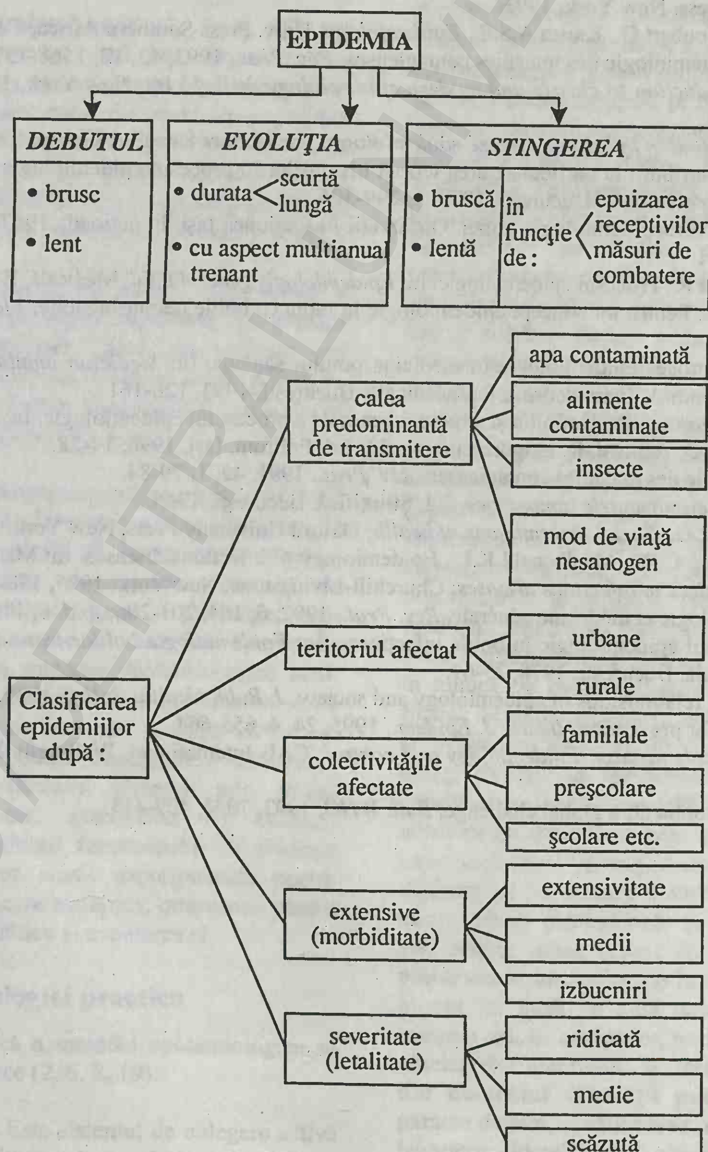


Fig. 5. *Caracteristicile principale ale manifestării epidemice*

diverse perioade istorice, în cazul variolei, holerei, pestei, gripei, tifosului exantematic, febrei recurente de păduche etc. Pentru viitor, se păstrează riscul unor pandemii de gripă tip A, iar hepatitele virale au indus deja o pandemie caracterizată printr-o evoluţie „trenantă". În prezent, o manifestare pandemică, în plină constituire, o realizează infecţia cu virusul imunodeficienţei dobândite umane (HIV). Manifestările pandemice, particulare, diferite de cele din trecut, înregistrate de hepatitele virale şi infecţia cu HIV, sunt urmarea modificărilor profunde care au avut loc şi continuă să se producă în ecosistemul uman global. La condiţiile care au contribuit în mod obişnuit la evoluţia pandemică a unor boli, se adaugă în prezent brasajul populaţional mondial şi viteza crescută de deplasare a omului contemporan. De aceea, supravegherea epidemiologică a bolilor „de import-export" include în programele sale, naţionale şi colaborativ-internaţionale, cele mai multe dintre entităţile nosologice cu etiologie infecţioasă (12, 13, 18, 25).

Bibliografie

1. Aldrich T.E., Griffith J., *Environmental epidemiology and risk assessment*; Van Nostrand Reinhold, New York, 1993.
2. Baran D., *Dimensiunea cronobiologică în medicină*; Ed. Apollonia, Iaşi, 1998.
3. Barnea M., Calciu A., Dincă G. *et al.*, Influenţa agenţilor mediului înconjurător asupra stării de sănătate. În: *Ecologie umană*, M. Barnea, Al. Calciu (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1979, 402-697.
4. Berkman L.F., Kawachi I., *Social epidemiology*; Oxford University Press, 2000.
5. Bond J., Bond S., *Sociology and health care*; Churchill-Livingstone, Edinburgh, Londra, New York, 1992.
6. Beruce N.G., Epidemiology and the new public health: implications for training; *Soc. sci. med.*, 1991, 32, 103-106.
7. Dimitriu Şt., Teodorovici Gr., Ivan A., Procesul epidemiologic în bolile transmisibile. În: *Boli infecţioase şi epidemiologie*;. Şt. M. Dimitriu, Gr. Teodorovici, A. Ivan (coord.); I.M.F. Iaşi, 1986, 421-444.
8. Dragomirescu M., *Terenul şi infecţia*; Ed. Acad. Române, Bucureşti, 1988.
9. Elliott P., Cuzick J., English D. *et al.*, *Geographical and environmental epidemiology: methods for small area studies*; Oxford University Press, New York, 1993.
10. Gatzenellenbogen J.M., Joubert G., Karim A.S.S., *Epidemiology*; Univ. Press Southern Africa, Cape Town, 1997.
11. Gayet S., Bieniz M., Epidémiologie dés maladies contagieuses, *Rév. Prat.*, 1993, 43, 12, 1568-1578.
12. Gerstman B.B., *An introduction to classic and modern epidemiology*; Wiley-Liss, New York, 1998, şi *Am. J. Epidem.*, 2000, 151, 11, 1135).
13. Giesecke J., Arnold E., *Modern infectious disease epidemiology*; The Hodder Headline Group, 1994.
14. Ionescu Tr., Ivan A., Contribuţii la particularizarea teoriei nivelurilor în procesul epidemiologic al bolilor infecţioase şi cronice de masă, *Microbiologia*, Bucureşti, 1970, 4, 299-304.
15. Ivan A., Chiriac V., Meteoroepidemiologia gripei. Observaţii în Regiunea Iaşi, în perioada 1957-1966, *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1968, 1, 155-161.
16. Ivan A., Ionescu Tr., Duda R., Procesul epidemiologic. În: *Epidemiologie generală*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1980, 39-99.
17. Ivan A., Teodorovici Gr., Pentru un concept epidemiologic în lupta cu bolile netransmisibile, *Viaţa medicală*, Bucureşti, 1981, 419-423.
18. Ivan A., Conceptul de proces epidemiologic în medicina omului sănătos. În: *Medicina omului sănătos. Probleme de epidemiologie modernă*; A. Ivan (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1993, 126-161.
19. Ivan A., Azoicăi D., Grigorescu R., Definiţia şi structura generală a procesului epidemiologic. În: *Epidemiologie generală şi specială* ; A. Ivan, D. Azoicăi, R. Grigorescu (coord.); Ed. Polirom, Iaşi, 1996, 14-28.
20. Lejeune B., Epidémiologie des maladies contagieuses, *Rév. Prat.*, 1991, 42, 1, 79-84.
21. Lungu Al., *Sănătatea şi evenimentele atmosferice*; Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, 1966.
22. Marmot M., Wilkinson R.G., *Social determinants of health*; Oxford University Press, New York, 1999.
23. Osterholm M.T., Hedberg C.W., MacDonald K.L., Epidemiology of infectious diseases. În: Mandell, Douglas, Bennett: *Principles and practices of infectious diseases*; Churchill-Livingstone, New York; 1995, 158-169.
24. Rosowsky O., Epidémiologie et médecine générale, *Rev. Prat.*, 1992, 6, 164, 201-206; *ibid.* 6, 178, 1167-1170.
25. Teodorovici Gr., Procesul epidemiologic în bolile infecţioase. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Gr. Teodorovici (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 25-67.
26. Terris M., The changing relationships of epidemiology and society, *J. Publ. Health. Policy*, 1985, martie, 37-46.
27. Wall S., Epidemiology for prevention, *Intern. J. Epidem.*, 1995, 24, 4, 655-664.
28. Webber R., *Communicable disease. Epidemiology and control*; CAB International, Wallingford, Oxon, Marea Britanie, 1996.
29. *** Health and the environment: a global challenge, *Bull. WHO*, 1992, 70, 4, 409-413.

Capitolul IV

Metode de lucru şi cercetare în epidemiologie

Ioan Stelian Bocşan, Irina Brumboiu

Introducere

Activitatea epidemiologică, atât cea de teren, cât şi cea de cercetare, se supune aceloraşi rigori metodologice al căror „defect" general este rigurozitatea. Există un tipar al raţionamentului epidemiologic de la care nu se pot face abateri.

Raţionamentul epidemiologic (2, 7, 8, 19) are câteva elemente esenţiale: definirea cazurilor sau fenomenelor de sănătate; înregistrarea şi descrierea lor funcţie de timp, loc şi persoană; determinarea populaţiei cu risc, calcularea şi compararea unor indicatori specifici; deducţia interrelaţiilor dintre evenimentele de sănătate, factorii cauzali şi factorii de gazdă şi de mediu; propunerea măsurilor de control şi evaluarea programului de control.

Epidemiologia ca ştiinţă de sinteză, integratoare a cunoştinţelor implicate în descifrarea cauzalităţii stărilor de sănătate, în menţinerea stării de sănătate, în prevenirea îmbolnăvirilor şi în controlul celor care nu au putut fi prevenite pleacă de la instrumentul fundamental reprezentat de metoda clinică (2, 17).

Metoda clinică include anamneza, examenul fizic obiectiv şi examinări de laborator aplicate în teren, în populaţie (2, 8, 19). Rezultă că, în completarea metodologiei epidemiologice, se folosesc metode de investigare din clinică, microbiologie, imunologie, patologie, demografie, sociologie şi statistică. Secvenţele aplicării şi desfăşurării metodei epidemiologice sunt: observaţia; numărarea cazurilor sau evenimentelor de sănătate; corelarea cazurilor sau evenimentelor cu populaţia expusă unor riscuri; compararea; formularea ipotezei cauzale; verificarea ipotezei prin studii epidemiologice adecvate; elaborarea de deducţii ştiinţifice asupra cauzalităţii fenomenului de sănătate studiat; efectuarea unor studii experimentale pentru verificarea deducţiei la care s-a ajuns; intervenţia pentru promovarea sănătăţii publice şi evaluarea ei.

Bazele epidemiologiei practice

Aplicarea în practică a metodei epidemiologice se face prin diferite mijloace (2, 6, 8, 19):

1. Supravegherea. Este sistemul de culegere activă sistematică, analiză şi interpretare a datelor de sănătate esenţiale pentru planificarea, aplicarea şi evaluarea măsurilor de sănătate publică, strâns legate de difuzarea periodică a acestor date celor interesaţi. Finalitatea supravegherii este aplicarea datelor în prevenirea şi controlul îmbolnăvirilor. Supravegherea se bazează pe informarea descriptivă, analiza tendinţei temporale, estimarea indicatorilor de sănătate, iar în final – trimiterea rezultatelor acestui fel de analiză către personalul medico-sanitar din comunitatea de la care s-au obţinut datele iniţiale, către forurile cu putere de decizie în politica de sănătate, precum şi celor care asigură informarea largă a populaţiei. **2. Investigarea epidemiologică** a unei probleme de sănătate (acută sau cronică) se declanşează în urma unei informaţii oferită prin acţiunea de supraveghere sau în urma unei sesizări primite din partea reţelei medicale sau din alte surse. **3. Analiza epidemiologică** a datelor se bazează pe observarea şi descrierea atentă şi amănunţită, analitică, a fenomenelor de sănătate de interes. Descrierea se concentrează pe persoanele influenţate de fenomenul de sănătate, mediul lor de viaţă, factorii de risc semnificativi, posibilii factori cauzali. Observaţiile trebuie să fie cuantificabile. Analiza se face comparativ. **4. Evaluarea epidemiologică** se face pentru probleme bine definite şi presupune aprecierea măsurii în care problema este rezolvată (de exemplu, acţiunea unui medicament sau a unui vaccin, a unei modalităţi de depistare sau de control etc.). Problema de rezolvat şi acţiunea/acţiunile care se speră să o rezolve trebuie cunoscute detaliat. **5. Alte obiective esenţiale:** *comunicarea* informaţiei epidemiologice către corpul medical, oficialităţi şi populaţia generală; *management* – abilităţile manageriale sunt întotdeauna necesare în munca de epidemiolog, incluzând schematic planificarea acţiunii, alcătuirea echipei, conducerea acţiunii şi evaluarea managerială finală; *consultarea* cu alţi colegi de diverse specialităţi sau cu alte grupuri de persoane; necesită capacităţi şi metode de comunicare adecvate situaţiilor concrete; presupune uneori adunarea unor informaţii, discuţii, chiar o prezentare publică; *mijloace de prezentare* a datelor epidemiologice în faţa altor grupuri profesionale şi a populaţiei; prezentarea este adesea unica ocazie de discutare şi prezentare a problemei epidemiologice în faţa unui public mai larg, în aşa fel încât să aibă impactul necesar şi scontat; *relaţiile umane* complexe, implicate în realizarea tuturor obiectivelor anterioare. **6. Relaţiile cu alte specialităţi din domeniul sănătăţii publice**: biostatistică (compararea datelor, eşantionarea, analiza, interpretarea etc.), laborator (identificarea agenţilor cauzali sau de risc etc.), politica de sănătate şi managementul serviciilor de sănătate (alcătuirea unor standarde, a unor scheme de aplicare etc.).

Tabelul I
Clasificarea studiilor epidemiologice

Existenţa unei ipoteze *a priori* care trebuie verificată	
absentă	**prezentă**
Studii descriptive: – Individuale: raportarea de caz, seria de cazuri. – Populaţionale: corelaţionale, transversale.	Studii analitice: – caz-martor – cohortă
Intervenţia sau nu asupra subiecţilor intraţi în studiu	
NU	DA
Studii observaţionale: – corelaţionale – transversale – caz-martor – cohortă	Studii experimentale: – studiu clinic – studiu în teren – studii de intervenţie în comunitate

* * *

Studierea distribuţiei ori a determinanţilor stărilor sau evenimentelor legate de starea de sănătate a unei populaţii este posibilă apelând la două strategii de bază utilizate în cercetarea epidemiologică, şi anume epidemiologia descriptivă şi epidemiologia analitică (1, 2, 4, 7, 8, 9, 11, 15, 18). *Epidemiologia descriptivă* studiază distribuţia aspectelor stării de sănătate, incluzând caracteristici ale populaţiei ori ale subgrupului care dezvoltă sau nu boala, localizarea geografică şi variaţii ale frecvenţei în timp (descriere funcţie de persoană, loc şi timp). Informaţiile obţinute permit formularea de ipoteze epidemiologice în conformitate cu cunoştinţele actuale despre aspectele analizate. *Epidemiologia analitică* este axată pe stabilirea factorilor determinanţi ai unui aspect al stării de sănătate, testând ipotezele formulate prin studiile descriptive. Măsurarea asocierii între o expunere şi o boală (sau un alt efect anume) efectuată prin compararea unor populaţii (subiecţi expuşi şi neexpuşi) este unul dintre criteriile pentru stabilirea cauzalităţii. Studiile epidemiologice sunt de mai multe tipuri. Clasificarea acestora se poate face după existenţa unei ipoteze *a priori* care trebuie verificată (studii descriptive şi studii analitice) ori după intervenţia sau nu a investigatorului asupra subiecţilor care intră în studiu (studii observaţionale şi studii experimentale) (Tabelul I).

Fiecare tip de studiu epidemiologic are avantajele şi limitele sale. *Studiile descriptive* nu au o ipoteză de lucru prestabilită, ele identifică distribuţii după caracteristici de timp, loc şi persoană. *Studiile analitice* au o ipoteză de lucru stabilită anterior pe care urmăresc să o demonstreze. *Studiile observaţionale* permit studierea unor evenimente sau fenomene de sănătate în desfăşurarea lor naturală, fără a implica intervenţia cercetătorului. *Studiile experimentale* sau de intervenţie sunt cele în care se intervine activ asupra subiecţilor, evaluând influenţa administrării unui tratament sau a modificării expunerii la un factor de risc asupra evoluţiei stării lor de sănătate.

În studierea unui aspect legat de starea de sănătate se pot folosi diferite tipuri de studii epidemiologice care pot fi combinate între ele. Aspectele particulare sunt semnalate prin *studii descriptive individuale* (raportare de caz sau serie de cazuri), se conturează prin studii populaţionale (corelaţionale sau transversale), permiţând lansarea de ipoteze ce urmează a fi dovedite prin studii analitice şi verificate prin studii experimentale.

Principalele domenii de utilitate a studiilor epidemiologice sunt caracterizarea unor aspecte ale stării de sănătate într-o colectivitate (epidemiologie descriptivă), cu implicaţii în realizarea unor sisteme eficiente de supraveghere, planificarea şi programarea sanitară (management), studiul etiologiei bolilor (epidemiologie analitică) sau selecţionarea deciziilor diagnostice şi terapeutice pe criterii obiective (trial clinic) (2) (Fig.1)

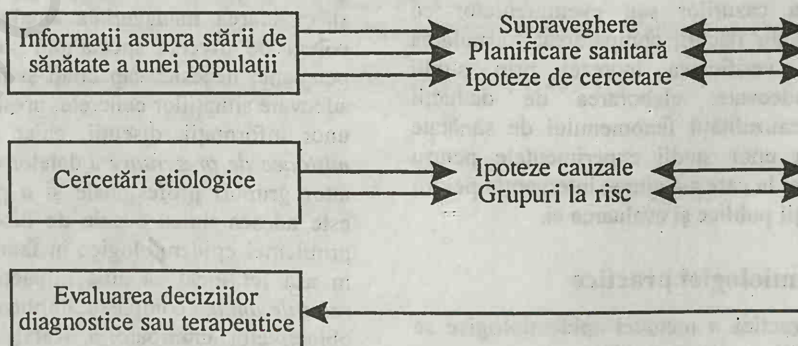


Fig. 1. *Principalele domenii de utilizare a studiilor epidemiologice*

I. Studiile epidemiologice descriptive (SED)

SED urmăresc descrierea caracteristicilor generale ale distribuţiei bolii, în special după relaţia persoană-loc-timp. Fiecare tip de studiu descriptiv oferă informaţii despre cine este afectat de boală (persoane), unde este sau nu obişnuită boala ca apariţie (loc) şi când a apărut (timp). Prin *caracteristicile de persoană* se descrie *cine dezvoltă boala*. Indicii de persoană includ factori demografici de bază (vârsta, sexul), statusul marital, tipul de personalitate, nivelul educaţional, rasa, ocupaţia, stilul de viaţă urmărit prin variabile de tipul consum al unor alimente, folosirea unor medicamente etc. *Caracteristicile de loc* stabilesc *unde rata bolii este înaltă sau joasă?* Aceste caracteristici se referă la distribuţia geografică a bolii, incluzând variaţii între zone ale ţării (urban şi rural) sau între ţări diferite. Acest tip de reprezentare (topografică) poate da relaţii despre sursa de agent cauzal şi modalitatea de transmitere a acestuia. Distribuţiile după *caracteristici de timp*, răspund întrebărilor: *când apariţia bolii este obişnuită sau nu?, frecvenţa bolii în prezent este diferită de cea din trecut?* Prin caracteristicile de timp se pot examina modele de evoluţie a bolilor sau se compară frecvenţa actuală a unei boli cu cea de 5, 10, 50, 100 ani în urmă, cu importanţă în analiza epidemiilor, descrierea sezonalităţii şi a tendinţei seculare.

Pentru realizarea unui studiu descriptiv, informaţiile despre caracteristicile de persoană, loc şi timp sunt disponibile, ceea ce face ca aceste studii să fie ieftine, rapide şi uşor de efectuat. Datele descriptive oferite sunt informaţii ce folosesc în mod deosebit furnizorilor de asistenţă medicală şi administratorilor acestora pentru alocarea resurselor în modul cel mai eficient, precum şi pentru planificarea de programe profilactice sau educaţionale eficace (ţintite, pentru anumite segmente populaţionale). Adesea aceste studii oferă primele informaţii despre posibilii factori determinanţi ai bolii şi permit formularea preliminară a ipotezelor cauzale care pot să fie testate ulterior prin studii analitice.

Limitele studiilor descriptive sunt legate de faptul că oferă în principal date populaţionale (mai puţin individuale), nu au grup de comparaţie adecvat, nu fac diferenţierea temporală a relaţiei între expunere şi boală şi deci nu pot să testeze o ipoteză epidemiologică.

Tipurile de studii descriptive sunt următoarele: a) studii individuale: raportarea unui caz; raportarea unei serii de cazuri; b) studii populaţionale: studii corelaţionale; studii transversale.

a) Studiile individuale: raportarea de caz şi seria de cazuri. Raportarea de caz se bazează pe identificarea clinică a unui aspect particular legat de manifestarea unei boli sau legat de istoricul pacientului. Ipoteza lansată, plecând de la o singură observaţie, este formulată pe baza comparării cu ceea ce este cunoscut conform experienţei practice preexistente. Această metodă reprezintă interfaţa importantă între activitatea clinică şi epidemiologie. Identificarea unui caz particular poate să reprezinte prima observaţie în identificarea unei boli noi sau a efectelor unei expuneri. Raportarea de caz poate fi extinsă la o serie de cazuri, descriindu-se caracteristicile unui număr de pacienţi cu o boală dată şi care pot să apară într-o perioadă scurtă de timp. Seria de cazuri a fost utilizată în trecut în epidemiologie ca mijloc de a identifica debutul sau prezenţa unei epidemii. Programele actuale de supraveghere utilizează cumularea de raportări de cazuri pentru a sugera debutul unei noi boli sau al unei epidemii. De exemplu, descrierea la începutul anilor 1980 a unei noi boli care azi este denumită Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) s-a bazat pe o serie de 5 cazuri de pneumonie cu *Pneumocistis carinii*, apărute la tineri, anterior sănătoşi, homosexuali, diagnosticaţi în 3 spitale din Los Angeles în o perioadă de 6 luni între 1980 şi 1981. Limita importantă a raportării de caz este că se bazează pe o experienţă individuală, a unei singure persoane, iar prezenţa unui factor sugestiv a fi factor de risc poate să fie de fapt o simplă coincidenţă. Seria de cazuri este adesea suficient de mare pentru a permite cuantificarea frecvenţei unei expuneri, dar interpretabilitatea unor astfel de informaţii este limitată de lipsa unui grup de comparaţie, fiind posibil să nu sesizeze o relaţie sau, dimpotrivă, să sugereze o asociere cauzală când ea în realitate nu există.

b) Studii populaţionale. b.1. *Studii corelaţionale (ecologice)*. Utilizează date despre populaţia în întregime pentru a compara frecvenţa unei boli între grupuri diferite existente în aceeaşi perioadă de timp, sau se compară aceeaşi populaţie la momente diferite de timp în relaţie cu diferiţi factori de interes (vârstă, calendar, utilizarea de servicii medicale, consumul unor tipuri de alimente, utilizarea unor produse etc.). Măsurarea asocierii se face prin coeficientul de corelaţie r care cuantifică existenţa unei relaţii liniare între expunere şi boală, respectiv dacă frecvenţa bolii scade sau creşte proporţional cu modificări ale nivelului de expunere. Aceste studii utilizează date care sunt raportate în mod curent prin sistemele informaţionale obişnuite (de exemplu, date demografice sau de consum al unor produse), ceea ce face ca avantajele lor importante să fie rapiditatea, uşurinţa realizării şi costul redus. Corelarea acestor date se face cu indicii de incidenţă, mortalitate sau utilizare a serviciilor de sănătate, fiind frecvent primul pas în investigarea unei posibile asocieri între o expunere şi o boală. Dezavantajul major al acestor studii este incapacitatea corelării expunerii cu boala la anumiţi indivizi, tocmai pentru că ele se referă la populaţia în întregime mai degrabă decât la indivizi. Un al doilea dezavantaj este legat de măsurarea concomitentă a bolii şi expunerii, astfel că nu se poate determina dacă expunerea precedă dezvoltarea bolii, ceea ce ar sugera rolul etiologic, sau dacă de fapt este rezultatul modificărilor generate de prezenţa bolii. Un alt dezavantaj este că studiile corelaţionale raportează nivelul mediu al expunerii (mai degrabă decât valori individuale actuale), iar asocierea liniară pozitivă sau negativă poate să mascheze o relaţie complexă între expunere şi boală (relaţie neliniară). Prezenţa corelării în aceste studii nu înseamnă o asociere statistică validă sau, invers, lipsa de corelare nu implică în mod necesar absenţa unei asocieri statistice valide. b.2. *Studiile transversale*. Sunt studiile epidemiologice descriptive în care expunerea şi boala sunt evaluate simultan la indivizii dintr-o populaţie bine definită. Studiul poate să se desfăşoare pe o perioadă de timp specifică, cum ar fi un an calendaristic sau la un moment fixat în cursul unor evenimente particulare şi variabile în timp de la o persoană la alta, cum sunt examenul clinic la angajare,

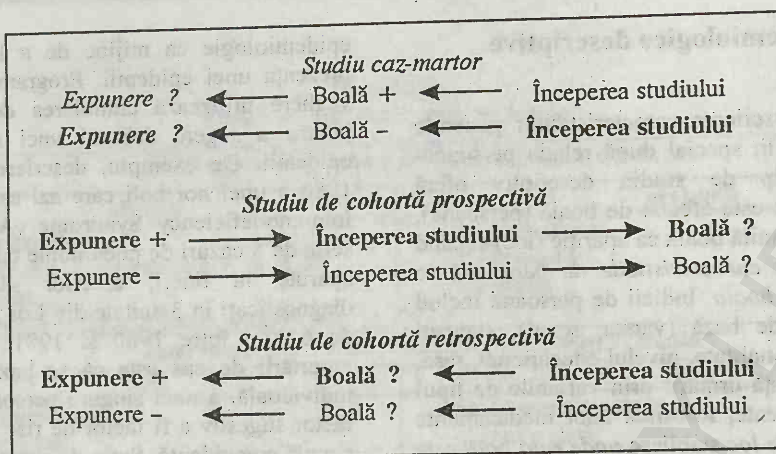


Fig. 2. *Constituirea studiilor de tip caz-martor, de cohortă prospectivă şi de cohortă retrospectivă după relaţia: începerea studiului-expunere-apariţia efectului.*

intrarea la colegiu sau facultate, încorporarea, căsătoria, naşterea, obţinerea carnetului de conducere auto, pensionarea etc. Datele din studiile transversale se folosesc pentru a evalua prevalenţa unor boli acute sau cronice; distribuţia unor măsurători ca greutatea, înălţimea, nivelul colesterolului, acuitatea vizuală; impactul unor evenimente de sănătate măsurat prin zile de spitalizare, zile pierdute de la serviciu, frecvenţa vizitelor la medic sau la dentist, acoperirea asigurărilor de sănătate etc. Astfel de date pot fi utilizate de administratorii din sănătatea publică în evaluarea stării de sănătate şi a necesităţilor în servicii de sănătate ale unei populaţii. Studiile transversale sunt relativ simplu de realizat, rapide, ieftine şi sunt utile pentru evaluarea caracteristicilor unei populaţii definite. Acestea se utilizează ca primă etapă în investigarea unei izbucniri epidemice de cauză necunoscută, conturând implicarea unei posibile asocieri. Dezavantajele studiilor transversale sunt: utilizarea prevalenţei, care reflectă doar ceea ce a fost găsit la momentul sau intervalul analizat, precum şi faptul că ele nu pot să determine dacă expunerea precedă dezvoltatea bolii sau dacă aceasta este un rezultat al bolii. Uneori, în situaţia în care expunerea la un factor de risc nu variază în timp, studiile transversale, datorită avantajelor lor (uşor de realizat, ieftine), pot fi utilizate pentru evaluarea asocierii între expunere şi o boală (4). Eşantionul este constituit din subiecţi prezenţi în momentul efectuării studiului, iar starea de sănătate şi expunerea vor putea fi măsurate în momentul respectiv. Metoda de analiză a datelor este asemănătoare cu a studiilor analitice, însă interpretarea trebuie să se facă cu mai multă prudenţă, ţinând cont de relaţia temporală expunere-dezvoltare a bolii.

II. Studiile epidemiologice analitice (SEA)

În SEA, compararea se face între grupuri de indivizi, pentru a determina dacă riscul de apariţie a bolii este diferit la indivizii expuşi faţă de cei neexpuşi la factorul de interes şi presupus cauzal. Tipurile de SEA de bază sunt *studiul caz-martor* şi *studiul de cohortă*. În mod teoretic, este posibil să se utilizeze oricare dintre aceste studii. Alegerea tipului de studiu pentru evaluarea unei relaţii particulare expunere-boală depinde de natura bolii care se investighează, de nivelul cunoştinţelor teoretice până în momentul respectiv, de tipul de expunere şi de resursele disponibile. De exemplu, *studiul caz-martor* este eficient pentru investigarea unei boli relativ rare, deoarece sunt selectaţi indivizii care au deja prezentă boala. În *studiile de cohortă* sunt incluşi indivizi iniţial sănătoşi şi la care se observă dezvoltarea ulterioară a bolii în timp. De aceea, aceste studii sunt preferate pentru investigarea unor boli relativ comune, care vor apărea în număr suficient de mare după un interval de timp de urmărire, rezonabil ca întindere.

Termenii de *studiu retrospectiv*, respectiv *prospectiv*, au fost utilizaţi pentru studiile caz-martor şi studiile de cohortă, după considerentul căutării în trecut, plecând de la o boală la o posibilă cauză, respectiv căutarea în viitor plecând de la o expunere la apariţia îmbolnăvirii. Utilizarea acestor termeni este mai informativă pentru referirea la relaţia temporală între iniţierea studiului de către investigator, expunere şi apariţia bolii studiate. Această terminologie poate fi utilizată pentru a diferenţia două tipuri principale de studii de cohortă: studii de cohortă retrospective şi prospective (Fig. 2).

II.1. *Studiile caz-martor*, sau *caz-control*, sau *retrospective* (denumirea anterioară, considerată actualmente neadecvată). Este tipul de studiu epidemiologic analitic în care subiecţii sunt aleşi pe baza prezenţei (cazuri) sau a absenţei (martori) unei anumite boli (Fig. 3). Termenul de studiu retrospectiv nu este adecvat, deoarece studiile caz-martor pot să fie atât retrospective, când în momentul începerii studiului toate cazurile au fost diagnosticate, cât şi prospective, când în studiu vor fi incluse cazurile noi care apar în perioada de timp de după iniţierea studiului (6).

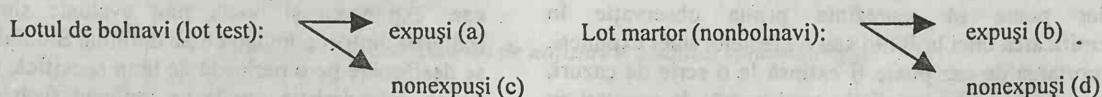


Fig. 3. *Grupurile de comparaţie în studiul caz-martor (a, b, c, d este notarea grupurilor de comparaţie, utilizată în completarea tabelului de contingenţă tip 2 x 2).*

Asemenea studii sunt folosite mai ales pentru investigarea cauzelor unor boli rare cu perioada de latenţă lungă sau la evaluarea programelor *screening*. Pentru ca asocierea statistică între expunere şi boală să fie validă, este esenţială comparabilitatea cazurilor şi a martorilor. În comparabilitate sunt importante selectarea grupurilor de studiu şi sursele de informaţie despre expunere şi boală. *Definiţia de caz* trebuie să permită alegerea unui lot omogen, ceea ce uneori este dificil, deoarece manifestări clinice similare pot avea etiologii diferite. De aceea, în primul rând se vor stabili criterii stricte şi exacte de diagnostic pentru boala studiată. Funcţie de certitudinea diagnosticului, este bine să se facă analiza separată pentru cele trei categorii posibile de cazuri: cazuri sigure, probabile sau posibile. *Alegerea loturilor* din care se vor selecta subiecţii şi selectarea propriu-zisă a acestora se face pe baza prezenţei sau absenţei bolii în studiu (cazuri, respectiv martori), ambele grupuri având aceleaşi caracteristici (vârstă, sex, stare economico-socială). *Alegerea cazurilor* se poate face din variate surse posibile. Se pot selecta pacienţi trataţi într-un anumit spital sau serviciu medical într-o perioadă stabilită sau toate persoanele cu boala respectivă dintr-o populaţie definită, prezente la un moment dat ori într-o perioadă de timp. Cel mai frecvent se recurge la cazurile din spitale, datorită faptului că este mult mai uşor şi mai ieftin. Această procedură poate să ducă la erori sistematice, din pricina faptului că va antrena factori legaţi de anumiţi pacienţi, care utilizează un anumit tip de îngrijire medicală sau un anumit medic. O altă posibilitate este de a identifica şi obţine date despre toţi indivizii afectaţi de boala respectivă, populaţie definită din care să se aleagă la întâmplare un eşantion. În acest fel, în eşantion vor exista cazuri cu toate caracteristicile populaţiei ţintă (6). Nu se utilizează de rutină, din cauza dificultăţii şi a considerentelor de cost. Direcţia de urmărire este retrospectivă. Întotdeauna expunerea precedă apariţia bolii. Se utilizează atât cazurile noi, cât şi cele vechi. Numărul total de cazuri prezente la un moment dat se utilizează în studierea bolilor rare, asigurându-se în acest fel un eşantion mai mare. În unele situaţii, datele de prevalenţă nu sunt disponibile (de exemplu, studierea malformaţiilor congenitale) şi atunci se utilizează cazurile noi cu afecţiunea respectivă. Ideal este ca, dacă există date legate de incidenţă, să se utilizeze cazurile noi de boală (6). Numărul de cazuri trebuie să fie reprezentativ pentru populaţia în care este analizată boala. Pe de altă parte, studiul trebuie să fie în primul rând valid (mai degrabă decât reprezentativ). Studiul poate fi restricţionat la un tip particular de cazuri de la care se pot culege informaţii sigure despre expunere. Restricţia se poate face după vârstă, sex, gravitatea bolii sau frecvenţa expunerii. *Selectarea martorilor* se poate face din spitale, ca pacienţi spitalizaţi cu alte diagnostice, din populaţia generală sau din grupuri speciale (prieteni, vecini, rude ale cazului). Se stabileşte câte grupuri de comparaţie se vor utiliza – unul sau mai multe. Este ideal să se utilizeze numai unul, dar este posibil şi să se aleagă mai multe. Se alege numărul de martori *per* caz: 1:1, 1:2, 1:3, 1:4. Când numărul de cazuri şi martori este mare şi costul pentru obţinerea informaţiilor pentru ambele grupuri de comparaţie este comparabil, raportul optim este 1:1. Cu cât numărul de martori *per* caz creşte, cu atât puterea studiului creşte. Nu se recomandă să se depăşească raportul 1:4. *Stabilirea stării de boală şi de expunere* se face pe baza informaţiilor despre cazul de boală obţinute din certificate de deces, fişele pacienţilor, foile de observaţie, registre de consultaţie etc. Informaţiile despre expunere se obţin prin interviu, prin completarea de chestionare sau din evidenţele medicale. Procedura trebuie să fie similară la cazuri şi martori.

Studiile caz-martor sunt relativ mai rapide şi mai puţin costisitoare comparativ cu alte studii analitice. Ele se folosesc în particular pentru evaluarea bolilor cu perioadă de latenţă lungă, fiind optime pentru evaluarea bolilor rare. Aceste studii permit evaluarea unor factori etiologici multipli existenţi pentru o singură boală. Limitele studiilor caz-martor se rezumă la imposibilitatea evaluării expunerilor rare, imposibilitatea de a calcula direct rata de incidenţă la indivizii expuşi şi neexpuşi, uneori dificultatea de a stabili relaţia temporală între expunere şi boală. În mod particular, comparativ cu alte studii analitice, pot să apară erori sistematice (în special în selectarea martorilor şi de informaţie-de memorie).

II.2. *Studiile de cohortă* sau *expuşi-nonexpuşi*, *de incidenţă*, *longitudinale* ori *prospective*. Fiecare dintre aceste calificative pune accentul pe un aspect particular: termenul de cohortă desemnează grupul studiat; termenul de incidenţă arată faptul că această rată poate fi calculată în acest tip de studiu; termenul prospectiv subînţelege faptul că grupul studiat este urmărit în timp spre viitor; termenul longitudinal semnifică faptul că subiecţii studiului, o dată identificaţi, sunt urmăriţi individual pe perioada întregului studiu. În aceste studii, factorii de expunere s-au manifestat deja, dar efectele lor încă nu au apărut. Există două tipuri de studii de cohortă: *prospective* şi *retrospective*, funcţie de relaţia temporală între începerea studiului şi apariţia bolii (9). Studiile de cohortă oferă cele mai bune informaţii legate de cauzalitatea bolilor şi cea mai bună metodă de măsurare a riscului. Sursa pentru selectarea populaţiei expuse poate fi variată. Pentru expunerile relativ comune, ca obiceiul de a fuma sau consumul de cafea, este suficient un număr de subiecţi din populaţie. Pentru expunerile rare, cum sunt cele legate de o profesie sau de un mediu, se alege un grup specific: după ocupaţie, cei care efectuează o anumită terapie, indivizii care locuiesc în zone suspectate a fi expuse la toxine sau substanţe radioactive în urma experimentelor ori accidentelor industriale, subiecţii care şi-au însuşit o anumită dietă sau un anumit stil de viaţă etc. Populaţia sursă se mai poate alege după disponibilităţile şi uşurinţa de culegere de date relevante, cum sunt disponibilul de medici, asistente, angajaţi în anumite profesii, o companie în întregime, membri ai unor societăţi, studenţi, membrii unei anumite comunităţi etc. Selectarea grupului de comparaţie ţine cont de faptul că acesta trebuie să fie similar, dar neexpus. Se poate pleca de la un eşantion care ulterior va fi împărţit în expuşi şi neexpuşi (Fig. 4).

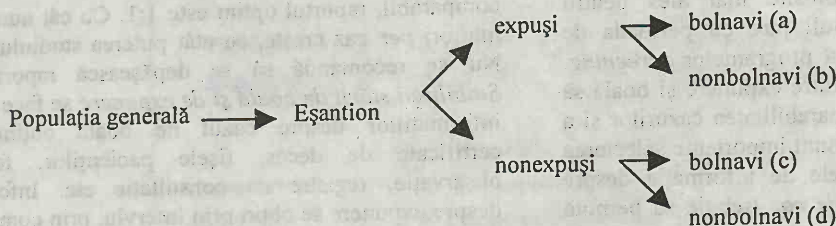


Fig. 4. *Constituirea grupurilor de comparaţie în studii de cohortă (a, b, c, d este notarea grupurilor utilizată în completarea tabelului de contingenţă de tip 2 x 2).*

Pentru expunerile particulare se utilizează un grup extern de comparaţie, cum ar fi populaţia generală din zona în care locuiesc cei cu expunerea particulară. În acest caz, este posibil să apară fenomenul de „muncitori sănătoşi" (în populaţia generală s-ar putea să fie mulţi subiecţi care nu sunt angajaţi din pricina faptului că prezintă diferite afecţiuni, pe când muncitorii sunt aleşi pe baza unei stări de sănătate bună). O altă posibilitate este de a alege o cohortă similară de muncitori care nu este expusă la factorul de interes.

Informaţiile despre expunere pot fi obţinute din evidenţele medicale existente sau de angajare, diferite determinări (nivelul colesterolului), examen clinic, măsurători de mediu (dioxid de sulf, particule, sulfaţi etc.). Expunerea poate să se modifice pe perioada supravegherii, de aceea este necesar ca aceasta să fie reevaluată periodic. Sursa datelor pentru apariţia bolii poate fi reprezentată de certificatele de deces, înregistrările medicale, direct de la participant, sau se pot obţine în urma examinărilor periodice ale membrilor cohortei. În studiile de cohortă atât prospective, cât şi retrospective, supravegherea tuturor subiecţilor participanţi la studiu se desfăşoară din momentul expunerii spre viitor, urmărind apariţia bolii studiate. Pentru bolile cu perioadă de latenţă/incubaţie scurtă de ordinul zilelor sau al săptămânilor (boli acute) sau al lunilor (malformaţii congenitale), perioada de supraveghere este mai scurtă faţă de bolile cu perioadă lungă de latenţă (boli cardiovasculare, cancere) în care supravegherea trebuie să se desfăşoare pe perioade mult mai lungi, de ani de zile (6). În cadrul unui studiu de cohortă se poate efectua un studiu caz-martor prin care, lucrând cu un număr mult mai mic de subiecţi faţă de toată cohorta, se pot obţine informaţii mai detaliate asupra expunerii şi a factorilor de confuzie (2). Studiul caz-martor în cohortă va selecta numai subiecţii incluşi în studiul de cohortă, respectând eşantionarea şi puterea statistică a studiului. Studiile de cohortă sunt avantajoase prin valoarea lor deosebită în studiul unor expuneri rare. Ele pot evalua efectele multiple ale unei expuneri, pot stabili exact relaţia temporală între expunere şi boală, pot reduce la minimum erorile în stabilirea expunerii şi permit măsurarea directă a incidenţei la expuşi şi neexpuşi. Ca dezavantaje, studiile de cohortă nu se pot aplica în studiul bolilor rare; studiile de cohortă prospective sunt extrem de costisitoare şi de durată, iar cele retrospective necesită dispunerea de înregistrări adecvate; validitatea poate fi influenţată de subiecţii pierduţi din vedere şi de aceea necesită un număr mare de subiecţi.

III. Studiile epidemiologice experimentale (SEE)

Denumite şi *studii de intervenţie* (9), *SEE* sunt asemănătoare studiilor de cohortă prospective, deoarece participanţii sunt identificaţi pe baza expunerii şi urmăriţi pentru a determina dacă apare îmbolnăvirea (sau un alt efect). Particularitatea este legată de faptul că starea de expunere este stabilită de către investigator şi alocată la întâmplare. Alocarea întâmplătoare a unei expuneri particulare permite controlul tuturor factorilor care pot influenţa riscul de apariţie a bolii. Aceste studii mai sunt particulare prin cost şi prin fezabilitatea intervenţiilor studiate. Când un astfel de studiu este bine realizat şi condus, el poate să furnizeze cele mai directe informaţii epidemiologice pentru a putea judeca când o expunere cauzează sau previne o boală. După cum pot să intervină în prevenţia primară sau cea secundară, *SEE* pot să fie *studii preventive* sau terapeutice (2, 9). *Studiile terapeutice* (*trial clinic*) sunt utile în prevenţia secundară şi se efectuează pe pacienţi, care au o anumită boală şi care vor fi expuşi la un anumit agent (medicament) sau procedură cu scop terapeutic curativ, urmărindu-se diminuarea simptomatologiei, prevenirea recăderilor sau reducerea riscului de deces prin boala respectivă. *Studiile preventive* se adresează prevenţiei primare şi implică evaluarea unui agent sau proceduri ce previn riscul de apariţie a unei boli în rândul celor care nu au afecţiunea respectivă. Când aceste studii sunt conduse pe grupuri de indivizi, se numesc studii în teren, iar când sunt conduse în toată populaţia de interes, se numesc studii de intervenţie în comunitate (populaţie). Dificultăţile în realizarea studiile experimentale sunt legate de problemele etice care pot să apară şi de condiţiile de fezabilitate a unui studiu. Considerentele etice vor împiedica expunerea subiecţilor la substanţe cunoscute deja ca nocive, acestea însă pot fi studiate invers sub forma evitării expunerii şi urmărind influenţarea secundară a morbidităţii şi a mortalităţii. În mod asemănător, tratamentele cunoscute a avea efect benefic nu pot fi alocate randomizat cu un placebo, dacă în studiu se iau cazurile cu forme grave de evoluţie a bolii. Lipsa de fezabilitate prin dificultatea găsirii unui eşantion suficient de mare care să respecte alocarea tratamentului sau a practicii presupuse a fi benefică, pentru toată durata studiului (mai ales atunci când sunt puţine date în acest sens), va face un studiu clinic să devină imposibil de realizat.

III.1. *Studiul (trialul) clinic.* Obiectivele principale ale studiilor clinice sunt măsurarea eficacităţii unei proceduri terapeutice şi a reacţiilor adverse şi a variaţiilor acestora în rândul pacienţilor cu diferite

caracteristici. Aceste studii mai pot fi utilizate pentru compararea costurilor diferitelor proceduri care au beneficii similare (1, 12). Cele mai utilizate studii experimentale sunt *trialurile* sau *studiile clinice randomizate controlate*, cu largă aplicabilitate în medicină pentru evaluarea unor proceduri terapeutice, testarea tuturor produselor farmaceutice înainte de obţinerea licenţei şi lansarea pe piaţă etc. (2). Populaţia căreia i se adresează noul tratament, respectiv pentru care rezultatele studiului clinic vor fi aplicabile, este denumită *populaţie de referinţă* şi este reprezentată de toţi pacienţii care prezintă afecţiunea în cauză. Din această populaţie de referinţă se alege un *eşantion* care să reprezinte caracteristicile populaţiei de referinţă (pentru a se asigura ulterior posibilitatea de generalizare a rezultatelor) pe care va fi condus studiul, fiind denumit *populaţie experimentală*. Toţi subiecţii din populaţia experimentală constituită vor fi invitaţi să participe la studiu şi vor fi informaţi despre scopurile acestuia, procedeele folosite, riscurile posibile, posibilitatea de alocare la grupul tratat sau la un grup placebo – alocare pe care subiectul nu trebuie să o cunoască până la sfârşitul studiului. Această populaţie se va micşora în urma renunţărilor exprimate de către o parte din subiecţi, iar dintre cei care sunt dispuşi să participe vor fi selectaţi doar o parte după criterii de eligibilitate fixate de la început. Criteriile de eligibilitate se bazează pe anumite caracteristici, bine definite, legate de aspectele bolii în cauză, legate de individ şi de contra-indicaţii ale utilizării medicamentului. Eşantionul rezultat în acest fel şi reprezentând populaţia de studiu va fi mult mai mic şi va fi format din subiecţi care pe de o parte sunt eligibili şi pe de altă parte sunt dispuşi să participe (voluntar) la studiu. Acest subgrup este format foarte probabil din subiecţi diferiţi faţă de cei care nu participă la studiu. Participarea voluntară se asociază cel mai frecvent cu vârsta, sexul, starea socioeconomică, nivelul educaţional etc., toţi aceşti factori influenţând morbiditatea şi mortalitatea. Este important ca, dacă se pot obţine date despre cei care sunt eligibili, dar au refuzat participarea, să se evalueze diferenţa şi nivelul acestei diferenţe faţă de subiecţii participanţi. *Mărimea eşantionului* se calculează pentru o putere statistică adecvată identificării unei diferenţe cu importanţă clinică, care este cel mai probabil să apară (poate să fie o diferenţă mică sau moderată) între grupurile de comparaţie. În studiile clinice randomizate, alocarea fiecărui subiect la grupul tratat sau care nu primeşte noul tratamentul (ci primeşte tratamentul obişnuit, placebo sau nimic) se face la întâmplare. Randomizarea asigură şanse egale pentru fiecare pacient de a primi oricare din tratamentele posibile (13). Metodele de randomizare cele mai utilizate sunt metoda tabelelor cu numere întâmplătoare sau a generării listei randomizate prin program informatic. Când se ştie de la început că efectul studiat variază între anumite subgrupuri din populaţia studiată, cum ar fi la subiecţii de sex diferit (femeile răspund diferit faţă de bărbaţi) sau la pacienţii cu diferite stadii de evoluţie a bolii, se apelează la procedura de randomizare stratificată (1, 9, 14, 19). Prin randomizarea stratificată se formează straturi în populaţia inclusă în studiu, după caracteristicile care determină efecte cunoscut a fi diferite, straturi în care alocarea tratamentului este la întâmplare. În administrarea tratamentului se va ţine cont de modalitatea de înregistrare a rezultatelor. Când efectele noului tratament sunt interpretate subiectiv în sensul ameliorării, păstrării aceleiaşi stări sau agravării, frecvenţa reacţiilor adverse etc., se utilizează procedura „orb": „simplu orb" (când pacientul nu ştie dacă primeşte tratamentul activ sau un placebo) sau „dublu orb" (când nici medicul care administrează tratamentul nu ştie ce administrează, tratamentul activ sau placebo). Când efectul poate fi înregistrat în mod obiectiv (modificări ale traseului ECG, modificarea volumelor respiratorii, valorile glicemiei, diagnosticul negativ de deces etc.), nu este necesară procedura „orb". Situaţile în care este dificilă aplicarea acestei proceduri sunt cele de aplicare a unui regim foarte evident pentru pacient şi cel care culege datele, ca de exemplu schimbarea stilului de viaţă, renunţarea la fumat, exerciţii fizice, regim alimentar etc.

În studiile clinice ce compară două grupuri, dintre care unul primeşte noul tratament, iar cel de al doilea un placebo, există uneori tendinţa indivizilor de a prezenta efecte favorabile indiferent de preparatul administrat, tratamentul activ rezultat al unui efect specific sau placebo reflectând un efect nespecific (5, 9, 15). Acest fenomen s-a denumit *efect placebo*. În evaluarea noului tratament este important să se poată stabili măsura în care efectul înregistrat este unul nespecific, din cauza atenţiei medicale deosebite acordate celor care au intrat în studiu sau ideii preconcepute a participanţilor că efectul tratamentului este unul bun. Aceasta se poate realiza numai prin studiile care utilizează un control placebo. Pe durata supravegherii, care poate să fie mai lungă sau mai scurtă, funcţie de tipul de efect urmărit, este necesară asigurarea unei complianţe cât mai bune. Complianţa poate fi influenţată de efectele secundare care pot apărea, de omisiunea administrării tratamentului, subiectul nu mai doreşte să participe etc. Dacă nu se asigură o bună complianţă, grupurile vor deveni aproape similare privind regimul de tratament, iar nivelul real al diferenţei între grupuri nu va fi evidenţiat. În consecinţă, complianţa trebuie monitorizată, deoarece complianţa redusă duce la scăderea puterii statistice a studiului, adică a capacităţii lui de a identifica efectul real al tratamentului atunci când în realitate el există. Un tip de *studiu experimental nerandomizat* este cel care compară grupuri istorice (1, 5, 9, 12). Experienţa unui grup spitalizat care urmează noul tratament este comparată cu grupul de pacienţi din acelaşi spital care urmează tratamentul standard (de exemplu, tratamentul hipertensiunii arteriale maligne). Datele sunt culese pentru perioade diferite de timp, cele pentru tratamentul nou sunt actuale, iar cele pentru tratamentul standard sunt mai vechi. *Studiile necontrolate* sunt studiile care utilizează un singur grup de pacienţi, cărora li se aplică noul tratament sau noua procedură terapeutică (1, 7), comparaţia făcându-se înainte şi după aplicarea intervenţiei. Acest tip de studiu experimental se aplică pentru afecţiunile în care evoluţia clinică poate să fie prevăzută de la început foarte exact (de exemplu, endocardite, rabie etc.). Alocarea tratamentului între grupurile comparate poate să se facă nerandomizat (3, 5, 7), având drept criterii formele de gravitate a bolii, prezenţa unor patologii asociate, cooperarea pacientului etc. În aceste studii, evaluarea efectului noului tratament este mult mai dificilă.

Studiul clinic randomizat se consideră un „standard de aur" datorită capacităţii de a reduce la minimum erorile, fiind studiul de referinţă cu care sunt comparate celelalte tipuri de studii (3, 11). Costul ridicat, conside-

rentele etice, necesitatea participării voluntare fără ca subiectul să ştie la care grup aparţine şi complianţa uneori redusă a participanţilor pot constitui dezavantaje importante, care limitează desfăşurarea unui astfel de studiu. Unele erori sistematice sunt minimalizate prin randomizare, modul prospectiv de proiectare a studiului şi procedura „orb". Pot să apară erori sistematice, în special prin pierderea de subiecţi pe parcursul desfăşurării perioadei de supraveghere, ce uneori este lungă.

III.2. *Studiile de teren (trialul în teren)* cuprind persoane care nu prezintă boala urmărită, dar care se presupune că ar fi expuse riscului de a o face. Metoda este utilă în evaluarea măsurilor de control preconizate a reduce expunerea la un factor cauzal, fără a impune neapărat determinarea efectelor factorului cauzal asupra sănătăţii. Grupurile care se compară sunt unul „protejat" şi unul „neprotejat".

Un trial randomizat controlat de teren este similar trialului clinic, cu excepţia intervenţiei, care este preventivă. Subiecţii consideraţi adecvaţi studiului sunt distribuiţi la întâmplare (randomizat) pentru administrarea măsurilor preventive (de exemplu, vaccin sau medicaţie orală cu rol protector faţă de o boală) sau a unui placebo. Ei sunt urmăriţi în timp pentru a determina rata de dezvoltare a bolii în fiecare dintre cele două grupuri. Dezavantajul principal este că pentru a obţine rezultatele trebuie să treacă un timp lung de supraveghere. Validitatea externă redusă poate să fie un alt dezavantaj (11). După ce se aleg subiecţii pentru studiu, unii dintre aceştia vor fi excluşi pe baza criteriilor de excludere, iar pentru cei rămaşi în studiu se va putea stabili mai greu populaţia pentru care sunt reprezentativi, fiind posibil ca subiecţii rămaşi în studiu să reprezinte doar un subgrup limitat al populaţiei ce ar beneficia de intervenţia testată.

III.3. *Studiile de intervenţie populaţională* folosesc o comunitate sau o populaţie în grupul supus metodei de control („protejat"). Sunt studii folosite în cercetarea profilaxiei unor boli cu componenţă socială şi care ar putea fi uşor influenţate prin intervenţie directă asupra comportamentului acelei populaţii (2, 4). Limita majoră a acestui tip de studiu o constituie aplicabilitatea la un număr mic de colectivităţi, a căror alegere nu poate fi randomizată. Trebuie excluse influenţele exercitate asupra rezultatelor de diferitele particularităţi ale colectivităţilor cuprinse în studiu.

IV. Măsurarea asocierii dintre expunere şi boală

Stabilirea determinanţilor unei boli se bazează pe măsurarea frecvenţei acesteia, pentru a putea face comparaţii între populaţii diferite (expuşi şi neexpuşi) şi a aprecia cât de probabil este ca un grup să dezvolte boala faţă de celălalt. Pentru calcularea măsurilor de asociere, datele epidemiologice se prezintă sub forma tabelelor de contingenţă de tip „2 x 2" (Fig. 5). Modul cel mai informativ şi mai eficient este de a utiliza un singur parametru (obţinut din combinarea celor două rate de frecvenţă) care să estimeze nivelul asocierii între expunere şi riscul de a dezvolta boala. În acest sens, cei mai utilizaţi parametri sunt riscul relativ şi riscul atribuibil.

În studiile de cohortă cu număr variabil de subiecţi pierduţi din vedere, unitatea de măsură pentru calcularea ratei de incidenţă (densitatea incidenţei) este unitatea persoană-timp (cea mai utilizată fiind unitatea persoană-an: PA) cu riscul de a dezvolta boala. În astfel de studii tabelul de contingenţă este particular (Fig. 6) prin faptul că lipseşte cea de a doua coloană. Pe lângă utilizarea de tabele de contingenţă de tip „2 x 2", dacă expunerea este subîmpărţită în mai multe niveluri, prezentarea datelor se face în tabele de contingenţă de tip „r x c" (număr de rânduri şi coloane) (Fig. 7).

	Bolnavi	Nonbolnavi	Total
Expuşi	a	b	a + b
Neexpuşi	c	d	c + d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Fig. 5. *Prezentarea datelor epidemiologice în tabelul de contingenţă de tip „2 x 2", pentru măsurarea asocierii între expunere şi un efect.*

unde: a = expuşi care au dezvoltat boala; b = expuşi care nu au dezvoltat boala; c = neexpuşi care au dezvoltat boala; d = neexpuşi care nu au dezvoltat boala; a+b = subiecţii expuşi; c+d = subiecţii neexpuşi; a+c = subiecţii care au dezvoltat boala; b+d = subiecţii care nu prezintă boala; a+b+c+d = numărul total de subiecţi intraţi în studiu.

	Bolnavi	Nonbolnavi	Total
Expuşi	a	–	PA_e
Neexpuşi	c	–	PA_{ne}
Total	a+c		PA_e+PA_{ne}

Fig. 6. *Tabelul de contingenţă de tip „2 x 2", pentru prezentarea datelor epidemiologice în studiile de cohortă care utilizează unitatea de măsură persoană-timp.*

unde: a = expuşi care au dezvoltat boala; c = neexpuşi care au dezvoltat boala; PA_1= numărul de unităţi persoană-an pentru subiecţi expuşi; PA_2 = numărul de unităţi persoană-an pentru subiecţi neexpuşi; a + c = subiecţii care au dezvoltat boala; $PA_1 + PA_2$ = numărul total de unităţi persoană-an.

Expunerea	Boala prezentă	absentă	Total
nivel 1	a	b	a+b
nivel 2	c	d	c+d
nivel 3	e	f	e+f
absentă	g	h	g+h
total	a+c+e+g	b+d+f+h	a+b+c+d+e+f+g+h

Fig. 7: *Prezentarea datelor epidemiologice în tabele de contingenţă de tip „r x c" după nivelul de expunere.*

Compararea riscurilor în diferitele grupuri de studiu. Pentru a compara diferenţele de risc dintre grupurile studiate prin diferitele tipuri de studii epidemiologice se pot utiliza măsurări ale riscului absolut sau relativ. În studiile caz-martor se obţine numai măsura relativă a riscului (*odds ratio*), iar în studiile de cohortă se obţin ambele, atât cel absolut (*risc atribuibil*), cât şi cel relativ (*risc relativ*) (11). Atunci când este posibil, se examinează ambele, deoarece furnizează informaţii diferite. Riscul bolii sau probabilitatea de apariţie a acesteia în grupurile de comparaţie se apreciază prin *ratele de incidenţă*:

incidenţa bolii la expuşi (riscul bolii la expuşi): $I_e = \dfrac{a}{a+b}$;

incidenţa bolii la neexpuşi (riscul bolii la neexpuşi): $I_{ne} = \dfrac{c}{c+d}$

Riscul relativ (RR) estimează nivelul asocierii între o expunere şi boală, arătând care este probabilitatea de dezvoltare a bolii la grupul expus faţă de cei care sunt neexpuşi. Se defineşte ca raportul între incidenţa (I) bolii în grupul expus şi incidenţa corespunzătoare în grupul neexpus. Pentru studiile de cohortă în care se calculează incidenţa cumulată (IC), formula de calcul este:

$$RR = \frac{I_e}{I_{ne}} = \frac{IC_e}{IC_{ne}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Pentru studiile de cohortă în care se calculează densitatea incidenţei (DI), riscul relativ se calculează în mod similar, astfel:

$$RR = \frac{I_e}{I_{ne}} = \frac{DI_e}{DI_{ne}} = \frac{a/PA_e}{c/PA_{ne}}$$

Valoarea RR calculat ca raport a două incidenţe cumulate depinde de perioada de timp pentru care s-a calculat riscul (RR pentru o perioadă de 10 ani poate să fie diferit faţă de cel pentru 1 an). De exemplu, pentru perioade lungi de observaţie, rata brută a deceselor (cu excepţia ratei specifice pe grupe de vârstă) în cele două grupuri comparate va fi aproape identică. Din acest motiv este important să se precizeze perioada de timp pentru care s-a calculat raportul riscurilor. Riscul relativ măsoară forţa (puterea) cu care se asociază un factor analizat cu boala. Dacă riscul în cele două grupuri (expuşi şi neexpuşi) nu diferă, RR va fi egal cu 1. Dacă riscurile în cele două grupuri nu sunt aceleaşi, calcularea RR va arăta în termeni relativi cât de diferite (mai mari sau mai mici) sunt riscurile la expuşi (11). Riscul de boală la expuşi va fi mai mare dacă o expunere determină boala, respectiv va fi mai mic dacă expunerea este protectoare.

Odd ratio (OR). În studiile caz-martor nu se pot calcula ratele de incidenţă pentru grupurile de comparaţie, prin urmare nici RR. Acesta se estimează prin *odd ratio*, care este un raport al şanselor de expunere la cazuri şi martori. Formula matematică derivă din cea a RR: într-o sumă una dintre valori fiind mică (a şi c), devine neglijabilă, se poate echivala cu cea de a doua valoare (d, respectiv b), şi aceasta este:

$$OR = \frac{ad}{bc}$$

Riscul atribuibil (RA) sau *excesul de risc* este o măsură a asocierii care furnizează informaţii despre efectul absolut al expunerii sau excesul de risc de boală la cei expuşi comparaţi cu cei neexpuşi. RA se calculează ca diferenţă a incidenţelor cumulative (diferenţa riscurilor) sau densitatea incidenţei (diferenţa ratei) din cele două grupuri comparate. Prin excluderea riscului de boală care ar fi apărut din pricina altor cauze (incidenţa la neexpuşi), RA cuantifică riscul de boală în grupul expus care poate fi atribuit expunerii sau numărul de cazuri de boală la expuşi şi care putea fi evitat dacă expunerea ar fi fost eliminată. Astfel, RA evaluează impactul unei expuneri particulare pentru sănătatea publică. Formula matematică este:

$$RA = I_e - I_{ne}$$

Când riscul este acelaşi la expuşi şi la neexpuşi, RA va fi 0. Dacă expunerea are efect asupra sănătăţii producând boala, diferenţa de risc va fi mai mare de 0. Dacă expunerea este protectoare, diferenţa va fi mai mică de 0. Riscul atribuibil este o măsură a impactului pe care îl are o expunere particulară asupra sănătăţii publice.

Alte măsurători ale impactului factorilor de risc. Prin exprimarea procentuală a RA se obţine *riscul atribuibil procentual* (*proporţia ratei atribuibile, proporţia atribuibilă, fracţia etiologică*) definit ca proporţia de cazuri la expuşi care este atribuită expunerii sau proporţia de cazuri în grupul expuşilor care putea să fie prevenită prin eliminarea expunerii (9, 11):

$$RA\% = \frac{RA}{I_e} \times 100 \text{ sau} = \frac{(I_e - I_{ne})}{I_e} \times 100$$

În studiile caz-martor (în care, necalculând rata de incidenţă, RA nu este disponibil) RA% poate fi calculat prin formula:

$$RA\% = \frac{(RR-1)}{RR} x100$$

utilizând OR pentru estimarea RR.

Riscul populaţional (expuşi şi neexpuşi) măsurat prin *riscul atribuibil populaţional (RAP)* estimează excesul de risc în populaţia studiată care poate fi atribuit

expunerii. Prin RAP se poate stabili care dintre expuneri este mai importantă pentru sănătatea comunității. Matematic se calculează ca diferența între incidența în eșantionul (populația) studiat (I_t) și incidența în rândul subiecților neexpuși.

$$RAP = I_t - I_{ne} \text{ sau } = (RA) \times P_e$$

unde P_e este proporția de subiecți expuși.

Exprimarea procentuală a RAP prin *riscul atribuibil populațional procentual (RAP%)* reprezintă proporția de cazuri din populația studiată care pot fi atribuite expunerii și care puteau fi evitate dacă nu ar fi existat expunere (9, 11).

$$RAP\% = \frac{RAP}{I_t} \times 100$$

În studiile caz-martor, dacă proporția expunerii în populație se estimează prin proporția expunerii în grupul control (P_{ec}), RAP% poate fi calculat după formula:

$$RAP\% = \frac{(P_{ec})(RR-1)}{(P_{ec})(RR-1)+1} x100$$

sau

RAP% = RA% x proporția de cazuri expuse

V. Evaluarea validității statistice a unei asocieri

Diferențierea făcută în studiile epidemiologice prin comparații între cei care prezintă riscul studiat (*variabila independentă*) față de cei care nu îl au, sau între cei care au dezvoltat îmbolnăvirea studiată (*variabila dependentă*) față de cei care nu au dezvoltat acea îmbolnăvire poate să reprezinte o sursă de eroare întâmplătoare sau sistematică. În cercetarea epidemiologică este necesară adesea analizarea concomitentă a mai multor variabile independente (posibil cauzale), urmărind modalitatea de interacțiune dintre ele sau măsurând diferitele grade ale expunerii la factorul de risc, durata expunerii sau ambele. Pe de altă parte, un factor cauzal poate determina mai multe boli, iar o boală poate să fie condiționată de mai mulți factori de risc diferiți, fiind necesară determinarea măsurii în care fiecare factor contribuie la dezvoltarea bolii (risc atribuibil). În acest context, posibilitatea confuziei sau a modificării efectului face interpretarea studiilor epidemiologice și mai dificilă. Studiile epidemiologice se efectuează pe grupuri care nu pot fi menținute în condiții stricte, ca de laborator. Rezultatele studiului reflectă efectul real al unei expuneri în dezvoltarea bolii. Asocierea poate fi explicată alternativ ca o relație întâmplătoare, cauzată parțial sau în totalitate de erori sistematice în modul de selectare a subiecților pentru studiu sau de modul în care s-au obținut ori raportat informațiile. Ea se mai poate explica prin diferențe între grupurile comparate datorită altor factori care modifică efectul (nemăsurați sau necontrolați) sau produc confuzie. Aceste alternative trebuie să fie luate în considerare înainte de a stabili o asociere validă statistic. În analizarea rezultatelor trebuie să se stabilească dacă ele sunt generalizabile (rezultatele sunt aplicabile pentru alte populații), deoarece studiile epidemiologice se efectuează pe eșantioane de subiecți cu anumite caracteristici (de exemplu: studiile efectuate în țările dezvoltate sunt valabile pentru populațiile din țări subdezvoltate?). Principalul obiectiv al unui studiu trebuie să fie asigurarea validității rezultatelor sale, deoarece nu este acceptabil să se generalizeze constatări care nu sunt valide. În proiectarea unui studiu este tentant să se includă un număr reprezentativ de subiecți pentru întreaga populație, pentru a avea cel mai mare grad de generalizare. În acest fel se poate crește doar probabilitatea ca estimarea efectului să fie afectată de erori sistematice sau de confuzie, deoarece este mult mai dificilă obținerea unei bune complianțe într-un eșantion mare de subiecți aleși la întâmplare și culegerea de date complete și de mare acuratețe. De aceea, este mult mai importantă restricționarea admisibilității indivizilor în studiu, obținând un număr mai mic de subiecți care sunt comparabili (cu respectarea factorilor de risc pentru boala studiată) și despre care putem obține informații complete și exacte. Validitatea nu trebuie compromisă în efortul de a câștiga putere de generalizare, deoarece generalizarea poate fi făcută numai cu rezultate valide.

Evaluarea rolului întâmplării. *Eroarea întâmplătoare* reprezintă deviația unei valori estimate a unui parametru (plecând de la observațiile pe un eșantion în care subiecții au fost aleși la întâmplare) în raport cu valoarea reală a acelui parametru (în populația din care provine eșantionul), determinată cel mai frecvent de variabilitatea din eșantion (10). Distribuirea erorii întâmplătoare este simetrică în raport cu valoarea reală, deosebindu-se astfel de eroarea sistematică. Deducțiile despre experiența unei populații în întregime se pot face pe baza evaluării unui eșantion, utilizând măsurarea frecvenței evenimentelor legate de starea de sănătate, obținută cu ajutorul studiilor epidemiologice. Rezultatele observate în aceste studii pot fi influențate de variația întâmplătoare de la un eșantion la altul, influențând astfel deducțiile pentru întreaga populație. Determinantul major al gradului în care întâmplarea afectează constatările în orice eșantion este mărimea eșantionului. Evaluările pentru un eșantion mare, cu subiecți aleși la întâmplare, vor avea variabilitate mică și probabilitate mare de a fi valide experienței populației din care a fost extras. Cu cât eșantioanele sunt mai mici, variabilitatea în estimare este mai mare, iar probabilitatea ca rezultatele observate să reflecte experiența populației în întregime este mai mică. Cuantificarea măsurii în care variabilitatea întâmplătoare poate explica rezultatele observate în studiile epidemiologice se poate realiza prin testele de semnificație statistică adecvate. Pentru aceasta mai întâi este necesară precizarea exactă a ipotezelor. *Ipoteza nulă (H0)* este ipoteza care afirmă lipsa asocierii între expunere și efectul înregistrat. *Ipoteza alternativă (H1)* este ipoteza care afirmă existența unei asocieri între factorul investigat și efectual înregistrat. Testul de semnificație statistică este o procedură prin care se decide dacă o ipoteză despre distribuția unei variabile trebuie să fie respinsă sau acceptată (12). Stabilirea semnificației statistice permite estimarea probabilității unei asocieri observate între variabilele independente și cele dependente dacă ipoteza nulă ar fi cea adevărată. Nivelul semnificației statistice se stabilește prin valoarea lui p, calculată de toate testele de semnificație statistică. Tipul de test de semnificație statistică se alege funcție de ipotezele specifice care trebuie să fie evaluate și de caracteristicile datelor. Dintre cele mai utilizate teste:

– *testul t (student)*, se utilizează pentru date continue (care pot să ia orice valori), urmărind diferenţele între valorile medii observate în grupurile comparate:

$$t_{(gl)} = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_0) - 0}{\sqrt{s_p^2\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_0}\right)}}$$

unde:

– $t_{(gl)}$ = testul t cu gradele de libertate (gl);

– $(\bar{x}_1 - \bar{x}_0)$ este diferenţa între cele două medii;

– s_p^2 este varianţa;

– n_1 şi n_0 este numărul de subiecţi din fiecare eşantion.

– *testul* x^2 se utilizează pentru valori discrete (sunt valori numai întregi) în studiile analitice şi are mai multe formule matematice de calcul:

$$\chi^2_{(gl)} = \sum \frac{(O - A)^2}{A}$$

unde:

$\chi^2_{(gl)}$ = testul pentru grade de libertate (gl);

O sunt valorile observate pentru fiecare grup de comparaţie;

A sunt valorile aşteptate calculate în tabelul de contingenţă, dacă ipoteza nulă ar fi adevărată;

Σ este suma din toate categoriile;

sau

$$\chi^2_{(1)} = \frac{[a - (a+b)(a+c)/T]^2}{\frac{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}{T^2(T-1)}}$$

sau

$$\chi^2_{(1)} = \frac{(ad - bc)^2(T)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

unde:

– $\chi^2_{(1)}$ este testul χ^2 pentru un grad de libertate;

– a, b, c, d sunt valorile din tabelul de contingenţă;

– (a + b), (c + d), (a + c), (b + d) sunt valorile totale de pe marginile tabelului de contingenţă;

– T este numărul total al subiecţilor din eşantionul de studiu.

Valoarea p reflectă probabilitatea ca un efect observat într-un studiu particular să fie extrem numai datorită întâmplării (deci ipoteza nulă să fie adevărată, iar între expunere şi boală să nu existe relaţie). În interpretarea valorii *p*, convenţional s-a ales pentru cercetarea medicală valoarea prag de 0,05. Astfel, dacă $p \leq 0{,}05$ fenomenul are semnificaţie statistică, iar şansa se consideră o explicaţie puţin probabilă a asocierii constatate; dacă valoarea $p > 0{,}05$ se consideră că şansa nu poate fi exclusă ca explicaţie probabilă şi constatările se consideră nesemnificative statistic. Semnificaţia statistică a unei asocieri între o expunere şi boală nu este echivalentă cu semnificaţia clinică sau biologică. O asociere poate să fie semnificativă statistic, dar clinic să nu aibă nici o semnificaţie. Invers, lipsa unei semnificaţii statistice nu înseamnă neapărat că asocierea nu poate să fie una de tip cauză-efect. Testarea unui număr mare de variabile măreşte probabilitatea constatării de diferenţe cu semnificaţie statistică urmare a rolului jucat de şansă. Cu cât se testează mai multe variabile adiacente într-un studiu epidemiologic, cu atât probabilitatea de a găsi semnificaţie întâmplătoare va fi mai mare. În aceste situaţii este bine ca astfel de constatări să fie utilizate pentru efectuarea altor studii, care să evalueze respectivele variabile. De aceea se recomandă să se folosească un număr cât mai mic de variabile, dacă se poate una singură, cea mai relevantă pentru fenomenul studiat. Valoarea *p* este o măsură care reflectă atât nivelul diferenţei între cele două grupuri, cât şi mărimea eşantionului. Astfel, o diferenţă mică poate să fie statistic semnificativă (deci improbabil dată de întâmplare), dacă eşantionul este suficient de mare, sau invers, o diferenţă mare poate să nu aibă semnificaţie statistică, dacă mărimea eşantionului este insuficientă.

Măsurarea rolului întâmplării se mai poate face prin calcularea intervalului de încredere sau de confidenţă (IC). *Intervalul de încredere* este intervalul calculat cu o probabilitate dată de 95% ca fiind valoarea reală a unei variabile astfel încît o medie, proporţie sau rată să fie conţinută în acest interval (14, 18). Informaţiile pe care le furnizează IC reflectă asocierea statistic semnificativă la un nivel specificat şi efectul mărimii eşantionului care se apreciază prin lărgimea intervalului de confidenţă. Un interval îngust de confidenţă reflectă puţină variabilitate în estimare şi un eşantion mare, iar intervalele de confidenţă largi reflectă variabilitate mare în estimarea făcută şi eşantion mic. Formulele matematice necesare calculării IC pentru:

– o proporţie: $IC = \left[p - \varepsilon_\alpha\sqrt{\frac{pq}{n}}, p + \varepsilon_\alpha\sqrt{\frac{pq}{n}}\right]$

unde:

– ε_α este eroarea redusă şi are valoare de 1,96 pentru α = 5%;

– p este proporţia fenomenului analizat în populaţie;

– q = 1 – p;

– n este numărul de subiecţi din eşantion.

– diferenţa a două medii:

$$IC = (\bar{x}_1 - \bar{x}_0) \pm t_{(gl)}\sqrt{s_p^2\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_0}\right)}$$

unde:

– $t_{(gl)}$ este valoarea distribuţiei t, cu gradele de libertate corespunzătoare la nivelul de semnificaţie de interes (pentru 5% este de 1,96);

– $(\bar{x}_1 - \bar{x}_0)$ este diferenţa între cele două medii;

– n_1 şi n_2 reprezintă numărul de subiecţi din cele două grupuri comparate;

– s_p^2 este varianţa.

– pentru RR: $IC = (RR)\exp\left[\pm z\sqrt{\text{varianta}(\ln RR)}\right]$

unde:

– (RR)exp este exponenţiala lui RR;

– z este valoarea în distribuţia normală standard la un anumit nivel de încredere.

Tabelul II.
Posibilităţile care rezultă prin testarea ipotezelor.

Concluzia testului de semnificaţie statistică	Realitate	
	H_0 adevărată	H_1 adevărată
Absenţa semnificaţiei statistice *Nu se respinge H_0*	Nu este eroare	Eroare β
Prezenţa semnificaţiei statistice *Se respinge H_0*	Eroare α	Nu este eroare

– pentru OR: IC =

$$(OR)\exp\left[\pm z\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}\right]$$

unde:
– (OR)exp este exponenţiala lui OR
– z este valoarea în distribuţa normală standard la un anumit nivel de încredere;
– a, b, c, d sunt valorile din tabelul de contingenţă.

În interpretarea intervalelor de încredere ale RR, dacă valoarea nulă (RR = 1) este inclusă în intervalele de încredere 95%, atunci valoarea *p* corespunzătoare este prin definiţie > 0,05, iar dacă valoarea nulă nu este inclusă în interval, valoarea corespunzătoare a lui *p* este < 0,05 şi asocierea este statistic semnificativă. În interpretarea semnificaţiei statistice se ţine cont de faptul că testele utilizate au rol de ghid în sensul că rezultatul semnificativ statistic nu exclude întâmplarea ca fiind responsabilă de efecte numai pentru că această explicaţie nu este probabilă, iar un rezultat nesemnificativ statistic nu înseamnă că întâmplarea este responsabilă pentru rezultate, pentru că aceasta nu poate fi exclusă ca fiind cea mai probabilă explicaţie. Prin testele statistice nu se exclude ca asocierea să nu fie una de cauză-efect. Aceste teste nu evaluează posibilitatea intervenţiei erorilor sistematice sau a confuziei. În faza de planificare a unui studiu este important să se stabilească câţi subiecţi sunt necesari pentru a identifica un efect statistic semnificativ cu o probabilitate dată, pentru un anumit nivel al efectului, dacă unul real există. Atunci când pentru efectuarea unui studiu sunt disponibili doar un grup limitat de subiecţi, se pune întrebarea cât de probabil este ca un efect semnificativ statistic de un anumit nivel să fie identificat în acest grup când în realitate el este prezent. Acestea pot să fie stabilite prin calcularea mărimii eşantionului şi a puterii statistice a studiului.

Pentru *calcularea mărimii eşantionului* şi *a puterii statistice a studiului* plecăm de la prezumţia că ipoteza nulă nu este adevărată şi ipoteza alternativă este adevărată, precum şi de la aprecierea mărimii efectului pe care îl studiem sau cel puţin a nivelului cel mai mic al efectului care ar putea să fie identificat: H_0: RR = 1 şi H_1: RR ≥ 1,5. Pe baza datelor culese în studiu, vom putea decide dacă se respinge sau nu ipoteza nulă în favoarea ipotezei alternative (Tabelul II).

Vor apărea două categorii de situaţii subîmpărţite în altele două şi anume: situaţii în care nu apar erori şi situaţii în care apar erori (18). Nu există erori când se respinge ipoteza nulă, pentru că ipoteza alternativă este adevărată, sau nu se respinge ipoteza nulă, pentru că este adevărată. *Eroarea de tip I sau α* se referă la situaţiile în care ipoteza nulă este respinsă când în realitate ea este adevărată. Probabilitatea de apariţie a unei erori de tip I este egală cu valoarea p = 0,05 arătând că probabilitatea de a respinge în mod eronat ipoteza nulă este de 5% (sau 1 la 20). *Eroarea de tip II sau β* constă în nerespingerea (acceptarea) eronată a ipotezei nule când ipoteza alternativă este în realitate adevărată şi există o diferenţă reală între grupurile studiate.

Puterea statistică a unui studiu se defineşte ca probabilitatea de respingere a ipotezei nule, presupunând că între grupurile de studiu există diferenţă statistic semnificativă, în condiţiile în care există o diferenţă reală. Puterea statistică a studiului se calculează ca 1 – β (9, 18). În designul studiului ambele tipuri de erori trebuie să fie, în mod ideal, minimalizate. *Calcularea mărimii eşantionului* se face după formule matematice, ca de exemplu pentru un studiu caz-martor care evaluează diferenţa proporţiei expunerii între cele două grupuri comparate:

$$n\ (\text{pentru fiecare grup}) = \frac{(p_0q_0 + p_1q_1)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

unde:
– n = numărul de subiecţi necesari în fiecare grup de comparaţie;
– p_1 = proporţia de expuşi printre cazuri;
– p_0 = proporţia de expuşi printre martori;
– $q_1 = 1 - p_1$;
– $q_0 = 1 - p_0$;
– $z_{1-\alpha/2}$ = valoarea distribuţiei normale standard corespunzătoare unui nivel semnificativ α (1,96 pentru nivel de 0,05);
– $z_{1-\beta}$ = valoarea distribuţiei normale standard corespunzătoare unui nivel al puterii (0,84 pentru putere de 80%).

În studiile în care numărul de subiecţi ce participă la studiu este limitat sau există probleme legate de logistică sau finanţare, este important să se calculeze puterea statistică a acelui studiu efectuat pe un eşantion oarecare. Formula matematică de calcul pentru *puterea statistică a studiilor caz-martor în care se evaluează date discrete* este:

$$z_{1-\beta} = \sqrt{\frac{n^*(p_1 - p_0)}{(p_0 q_0 + p_1 q_1)}} - z_{1-\alpha/2}$$

unde:

– $z_{1-\beta}$ = valoarea distribuţiei standard corespunzătoare puterii studiului;

– p_1 = proporţia de expuşi printre cazuri;

– p_0 = proporţia de expuşi printre martori;

– $q_1 = 1 - p_1$;

– $q_0 = 1 - p_0$;

– n = numărul de subiecţi în fiecare grup;

– $z_{1-\alpha/2}$ = valoarea distribuţiei normale standard corespunzătoare unui nivel semnificativ α (1,96 pentru nivel de 0,05).

Astfel se poate stabili care este probabilitatea identificării unui anumit efect precizat, dacă acesta există în realitate, cu eşantion care a fost la dispoziţie. Puterea statistică a unui studiu depinde de nivelul efectului studiat şi de mărimea populaţiei studiate care, dacă variază, vor modifica puterea. Plecând de la constatarea din literatură că multe studii clinice randomizate pe eşantioane mici şi având aceeaşi temă obţin rezultate similare şi fără semnificaţie statistică, s-a conturat o posibilitate de a îmbunătăţi puterea studiului găsind semnificaţie statistică. Această metodă este *metaanaliza*, prin care se obţine o agregare a mai multe studii pentru o estimare mai bună şi un nivel mai înalt al efectului. Metaanaliza poate să urmărească evaluarea calitativă a trialului care furnizează informaţiile cele mai bune sau combină pacienţii din toate trialurile şi analizează datele ca şi cum ar fi un singur studiu pe un eşantion mare. În principal, metaanaliza este o metodă cantitativă care permite o estimare globală a unui efect. Metaanaliza se poate efectua şi pentru studiile observaţionale, dar în acest caz probabilitatea de intervenţie a factorilor de confuzie este mare.

Investigaţia epidemiologică

1. Definiţie: *Investigaţia epidemiologică* este o acţiune neobişnuită, cu durată limitată, efectuată sub prezumţia existenţei unei probleme de sănătate deja constituite în populaţie, în încercarea de a găsi cauza acelei stări de sănătate. Ceea ce se va găsi depinde de ceea ce se cunoaşte deja în momentul începerii investigaţiei. Ca regulă, indiferent dacă este vorba despre epidemii de boli infecţioase sau probleme acute de sănătate, de cauze neinfecţioase sau boli cronice, primele date sau informaţii trebuie să se refere la caracteristici ale gazdei: număr de cazuri, simptomatologie şi forme clinice. Întotdeauna trebuie avută în vedere triada epidemiologică *gazdă-agent cauzal-mediu*. Dacă investigaţia este completă, în final ea trebuie să aducă toate datele legate de *gazdă* (mai ales factorii care o fac susceptibilă la risc), *agent cauzal* (acţiunea sa asupra gazdei) şi *mediu* (mediul în care gazda este expusă factorului cauzal, cum se poate transmite agentul cauzal în acest mediu de la sursă la gazdă, cu identificarea porţii de intrare dacă este posibil, în ideea foarte concretă a perfectării, aplicării şi evaluării unor măsuri preventive cât mai ţintite). Investigaţia epidemiologică are un dublu scop: unul de sănătate publică şi unul ştiinţific. Interesul comunităţii este justificat de teama îmbolnăvirii într-un anumit context: cât de protectoare este o vaccinare, cât de real este riscul de îmbolnăvire prin îmbăiere într-o apă în care se deversează reziduuri spitaliceşti etc. Interesul ştiinţific este firesc şi logic, cu atât mai mult cu cât observaţiile din teren aduc întotdeauna date importante în elucidarea cauzalităţii unei stări de sănătate, în stabilirea unor măsuri de prevenire şi/sau control ş.a.m.d.

2. Pregătirea investigaţiei. Dacă este certă necesitatea unei investigaţii epidemiologice în teren, ea trebuie pregătită pe parcursul a *trei etape* care ţin seama de necesitatea deplasării în teren şi de întregul ansamblu de activităţi conexe cu aceasta: (a) *anunţarea persoanelor şi organizaţiilor* din zona respectivă considerate ca esenţial a fi informate despre activitate şi care vor fi implicate în ea; se face înainte de plecarea spre destinaţie, precizând: data şi locul unde se va face investigaţia, scopul investigaţiei, responsabilii acţiunii, oficialităţile medicale implicate din zona în care se va face investigaţia, alte oficialităţi implicate şi sub a căror jurisdicţie se găseşte zona respectivă; (b) *precizarea materialelor necesare pentru efectuarea investigaţiei*: chestionare, documentaţie, materiale pentru colectarea probelor de laborator, hârtie pentru alcătuirea listelor necesare, tehnica necesară (inclusiv tehnică de calcul), aparat foto sau videocameră ş.a.; (c) *planificarea deplasării în teren.*

3. Etapele esenţiale ale investigaţiei epidemiologice.

3.1. *Asigurarea că epidemia există.* Se bazează pe criteriul cantitativ elementar al numărului de cazuri cu simptomatologie asemănătoare. Confirmarea prin investigaţii de laborator nu este obligatorie în această etapă (poate nici să nu fie posibilă încă).

3.2. *Confirmarea diagnosticului.* Cunoaşterea diagnosticului este axiomatică şi ea nu trebuie să întârzie sub scuza numărului prea mare de cazuri ce nu pot fi investigate integral şi complet. Diagnosticul clinico-epidemiologic iniţial se va verifica aleatoriu pe câteva cazuri. Se fac recoltări de laborator cât mai precoce, dacă se poate înainte de intervenţia cu substanţe antimicrobiene (decontaminante în mediul extern, chimio- sau antibioticoterapie sau profilaxie), pentru precizarea cauzalităţii şi a factorilor ambientali de risc. Pe baza informaţiilor preliminare, trebuie formulată *definiţia cazului stării de sănătate* investigată. Se enumeră exact simptomele, se detaliază semnele fizice, se precizează gravitatea cazurilor şi se specifică exact criteriile de gravitate folosite. Probele de laborator se recoltează de la cel puţin 15-20% dintre cazuri şi se asigură condiţiile necesare pentru recoltarea, depozitarea şi transportul lor corect. Specialistul de laborator poate avea un rol important. Dacă numărul cazurilor este foarte mare, se va calcula şi selecta un eşantion reprezentativ de cazuri de la care se vor culege informaţii referitoare la agentul cauzal, gazda, modalitatea de transmitere, poarta de intrare, caracteristicile mediului ambiant. *Depistarea cazurilor* începe cu primele cazuri descoperite şi trebuie să continue în mod organizat şi sistematic, căutând în populaţie toate persoanele care întrunesc condiţiile incluse în definiţia de caz şi/sau care sunt la risc. Prima definiţie de caz trebuie să fie atât de sensibilă încât să permită pierderea a cât mai puţine cazuri adevărate. Dacă numărul cazurilor astfel depistate în final este

foarte mare, se poate recurge şi aici la studierea doar a unui eşantion reprezentativ de cazuri.

3.3. *Evaluarea numărului de cazuri* este necesară pentru că reprezintă unul dintre cele trei elemente de bază ale investigaţiei epidemiologice: numărarea cazurilor, culegerea datelor despre aceste cazuri, respectiv determinarea trăsăturilor lor comune. Trebuie cunoscute: caracteristicile bolii de la apariţie până în prezent; caracteristicile demografice ale fiecărui individ; locurile unde bolnavii trăiesc, muncesc şi au călătorit; expunerile posibile la surse de infecţie; alte date relevante/relevabile prin anchetă. Se pune problema care manifestări clinice sunt cele mai importante, dacă ele sunt patognomonice, care sunt probele şi examinările de laborator necesare pentru precizarea diagnosticului. Se cere precizat dacă depistarea tuturor cazurilor manifeste clinic cu forme tipice de boală, precum şi a cazurilor atipice şi subclinice necesită un studiu prospectiv de urmărire de lungă durată pentru a preciza rolul pe care cazurile atipice şi cele subclinice îl deţin în constituirea şi evoluţia epidemiei şi în conturarea tabloului receptivităţii colective.

3.4. *Gruparea datelor funcţie de timp, loc şi persoană.* La fiecare caz trebuie cunoscute: data debutului bolii; locul unde a apărut boala sau domiciliul bolnavului; vârsta, sexul şi ocupaţia bolnavului. Relaţia dintre apariţia cazurilor şi momentul debutului fiecăruia se poate sintetiza optim printr-o histogramă („curba epidemică"). Distribuţia spaţială a cazurilor este reflectată cel mai bine pe o hartă punctată, care se bazează pe numărul cazurilor şi indicii populaţionali la un moment dat. În final, este utilă compararea indicilor specifici populaţiei investigate cu cei ai altor populaţii comparabile.

3.5. *Determinarea persoanelor la risc sau cu probleme de sănătate.* Indicele de apariţie a unei probleme de sănătate (de exemplu, boala) într-o populaţie se calculează folosind numărul cazurilor la numărător şi efectivul populaţiei la risc (expusă, susceptibilă, receptivă) la numitor. Grupul/grupurile de populaţie fără starea respectivă de sănătate trebuie să fie comparabile cu cei afectaţi (comparabile, de exemplu, ca vârstă, sex, ocupaţie etc.).

3.6. *Dezvoltarea unei ipoteze explicative.* Urmăreşte explicarea cauzei bolii şi a modului de răspândire a factorului cauzal, prin prisma datelor acumulate până în momentul investigaţiei epidemiologice.

3.7. *Compararea ipotezei explicative cu faptele constatate în focar.* Dacă se constată o discrepanţă între ipoteza explicativă formulată anterior şi fapte, se impune reevaluarea ipotezei, cu repetarea anamnezei cazurilor investigate, reevaluarea fişelor medicale, investigaţii suplimentare de laborator, repetarea calculelor, în cele din urmă cu reformularea ipotezei cauzale.

3.8. *Planificarea unui studiu mai sistematic.* După terminarea investigaţiilor preliminare se impun studii mai sistematice, de tipul studiilor epidemiologice de cohortă sau caz-martor. Datele necesare pentru aceste studii pot deja exista sau trebuie culese, prin anchetarea celor la risc sau urmărirea acestora. Dacă este necesar şi util, se poate face o supraveghere serologică, investigarea altor factori personali sau de mediu.

3.9. *Pregătirea unui raport scris.* Raportul scris la terminarea unei investigaţii epidemiologice este un document de sănătate publică esenţial. El poate reprezenta baza elaborării unor măsuri de politică de sănătate în populaţia respectivă, a informării populaţiei despre epidemia investigată, a unor cercetări ulterioare.

3.10. *Propunerea de măsuri de prevenire şi control asupra problemei de sănătate investigată.*

4. Proiectarea unei investigaţii. Se pune problema alegerii şi efectuării în mod corect a studiului epidemiologic optim în situaţia epidemiologică dată, ţinând seamă de scopul propus. Detalii despre studiile epidemiologice sunt prezentate la capitolul „Cauzalitate". O componentă esenţială a unei investigaţii epidemiologice este *culegerea datelor*. Din punct de vedere tehnic, această operaţie se poate face în cele mai variate modalităţi, funcţie de situaţia din teren şi de interesele investigatorului. Se pot folosi chestionare tip (şablon) sau se poate face anamneza liber, fără formulare, notând datele de interes; se pot culege date numai de la cazuri, suspecţi şi contacţi, sau şi de la rude, vecini, cunoscuţi ai acestora. Răspunsurile la chestionare trebuie să poată fi uşor codificate. Culegerea datelor trebuie să permită respectarea criteriului temporal (pe ani, de regulă). Este esenţială testarea formularelor de interviu preconizate a fi utilizate şi încercarea folosirii lor de către persoane anume desemnate, antrenate înainte de a interveni în focar. Culegerea datelor impune de la început găsirea cazurilor şi alegerea martorilor de la care se vor culege date privind starea de sănătate investigată. Se apreciază că este mai uşor să se considere întreaga populaţie ca fiind la risc, decât să se intervină în populaţie a doua oară. Alegerea martorilor trebuie să asigure comparabilitatea lor cu cazurile investigate.

5. Probleme de ordin logic. Problema esenţială este oportunitatea investigaţiei epidemiologice. De regulă se decide că o investigaţie epidemiologică este necesară dacă în populaţie apare ori există o problemă de sănătate publică brusc apărută, sau greu de controlat, sau de cauză necunoscută, sau care alarmează populaţia, sau care ridică probleme de ordin ştiinţific. Este important să judecăm realist necesarul de resurse umane în teren: număr suficient de persoane, cu calificare adecvată, corespunzător sprijinite tehnic. Detaliile până la care va merge investigaţia epidemiologică depind de scopurile investigaţiei şi de resursele disponibile. Înainte de a pleca din focar, epidemiologul trebuie să poată fi sigur că: poate face analiza cantitativă a datelor culese; analiza datelor va permite recomandări de prevenire şi control asupra stării de sănătate în cauză; raportul oficial înaintat oficialităţilor le va permite acestora, la rândul lor, iniţierea măsurilor de control şi explicarea plauzibilă a problemei de sănătate în faţa populaţiei; raportul este acceptabil la nivelul persoanei responsabile de efectuarea investigaţiei epidemiologice respective. Dacă problemele de mai sus nu sunt satisfăcute mulţumitor, este foarte probabil că investigaţia va trebui continuată. În fine, rezultatele investigaţiei epidemiologice trebuie să fie comunicate în cadrul unui proces de feedback informaţional. Destinatarii trebuie să fie: cei care au furnizat datele culese, instituţiile implicate în controlul problemelor de sănătate comunitară, mass-media, publicul şi liderii (oficialităţile) comunităţii.

Analiza epidemiologică

Analiza epidemiologică (2) constă în identificarea, separarea şi studiul atent al: părţilor componente ale unei probleme de sănătate, cu scopul de a o descrie; populaţiei în care a apărut problema de sănătate; factorilor care explică apariţia problemei de sănătate. Analiza se bazează pe comparaţii şi interrelaţii, pe când investigaţia se bazează pe observaţie atentă. Uneori, analiza impune investigaţii suplimentare. Procesul de analiză se aplică la studiile epidemiologice descriptive, caz-martor şi de cohortă. Analiza epidemiologică trebuie să fie un proces foarte ordonat. Aspectele care vor fi supuse analizei se recomandă a fi identificate încă din timpul efectuării investigaţiei epidemiologice, mai exact din faza în care se structurează studiul epidemiologic. Procesul de analiză se desfăşoară dinspre simplu spre complex, având câteva etape obligatorii ca secvenţă şi conţinut:

1. Descrierea. Descrierea detaliată a unui fenomen este baza epidemiologiei. Datele culese pot fi prezentate sintetic sub formă de tabele şi grafice. Datele acumulate servesc şi pentru a calcula diferiţi indici. Numitorul este reprezentat de populaţia la risc, care trebuie identificată foarte exact. Frecvenţa cu care apare în populaţie fenomenul de sănătate investigat se exprimă cel mai adesea prin doi indicatori: *incidenţa cumulativă* sau *indicele de atac*: proporţia din populaţie ce este lipsită de o problemă de sănătate pe care o va avea ulterior; acest indice măsoară probabilitatea sau riscul de apariţie a unei probleme de sănătate în populaţie într-un anumit timp; *densitatea incidenţei*: măsoară apariţia unei probleme de sănătate într-o populaţie lipsită iniţial de acea problemă, pe unitatea de populaţie şi timp (se exprimă în persoane-ani). Un tip aparte de densitate a incidenţei este *indicele de fatalitate al cazului* care exprimă raportul dintre numărul deceselor de o anumită cauză şi numărul total al cazurilor de acea cauză în populaţie.

2. Comparaţia. Comparaţia indicilor calculaţi arată cât de semnificativă este asocierea dintre cauză şi efect, dintre factorul de risc şi problema de sănătate. Metodele folosite în acest scop sunt variate. Pentru comparaţii cantitative se utilizează: *tabelele 2 x 2* (în analiza rezultatelor unui studiu de cohortă, necesare la calcularea riscului relativ), *odds ratio* (în studiile caz-martor, pentru evaluarea frecvenţei expunerii la factorul de risc), *diferenţa de risc* sau *excesul de risc* ca diferenţă dintre riscul în grupul expus minus riscul la grupul neexpus (exprimă impactul potenţial al problemei de sănătate), *procentul riscului atribuibil, riscul atribuibil populaţional, procentul riscului atribuibil populaţional* etc.

3. Erori („bias"). Noţiunea de *bias* este definită drept „devierea rezultatelor sau concluziilor de la realitate sau procesul care duce la o astfel de deviere" (termenul englez de „bias" este mai complex, fiind practic intraductibil în limba română printr-un singur cuvânt; de aceea am preferat să păstrăm termenul englez original). Prin bias se ajunge la riscul constituirii unor asocieri cauzale false, deviate, eronate.

3.1. *Evaluarea rolului erorilor sistematice (bias). Erorile sistematice* sunt cele care se introduc într-un studiu epidemiologic şi care contribuie la producerea de estimări în mod sistematic mai mari sau sistematic mai mici decât valorile reale ale parametrilor evaluaţi (7). Se mai numesc şi *erori diferenţiale*, deoarece produc deviaţii sau distorsiuni ale rezultatelor într-o anumită direcţie, fiind determinate de factori care nu sunt întâmplători. De exemplu, dacă modalitatea de alegere a subiecţilor pentru studiu este diferită pentru cazuri şi martori şi dacă această diferenţă este legată de statusul de expunere, atunci există posibilitatea apariţiei unei erori sistematice în evaluarea asocierii între expunere şi boală sau dacă modul în care se obţine, se raportează sau se interpretează informaţia este diferit între grupurile de studiu, atunci se va obţine o relaţie inexactă despre cea reală. Erori sistematice apar frecvent în studiile caz-martor unde prezenţa sau absenţa expunerii pot să influenţeze includerea în studiu a indivizilor bolnavi sau care nu au boala. De exemplu, la studiile caz-martor care se efectuează cu pacienţi spitalizaţi, dacă internarea acestora s-a făcut cu predilecţie pe baza prezenţei expunerii (din diferite motive), se va obţine o acumulare artificială de cazuri înalt expuse faţă de toţi bolnavii care au boala respectivă, în studiu apărând eroarea sistematică de selecţie. Culegerea informaţiilor necesare în studiul epidemiologic poate să fie inexactă, este posibil să fie raportate numai o parte a expunerilor relevante în studiul caz-martor sau numai o parte a cazurilor care au dezvoltat boala în studiile de cohortă. Dacă această proporţie este aceeaşi în ambele grupuri, efectul clasificării greşite la întâmplare va minimaliza diferenţele între grupuri, rezultând o subestimare a asocierii reale. Dacă proporţia de date incorecte este diferită în grupurile de studiu, din diverse motive, estimarea efectului poate să fie eronată sistematic într-o anumită direcţie faţă de asocierea adevărată. Determinarea precisă a impactului pe care îl are o potenţială sursă de eroare sistematică în estimarea asocierii între factorul analizat şi boală este foarte greu de făcut, dar este important să se identifice nivelul şi direcţia în care s-a produs distorsiunea prin eroare sistematică pentru orice estimare. Există mai multe tipuri specifice de erori sistematice care pot fi împărţite în două clase generale: *erorile sistematice de selecţie* (erorile ce pot să apară în procesul de identificare a populaţiilor de studiu) şi *erori sistematice de observaţie* sau *de informaţie* (erori sistematice în măsurarea informaţiei despre expunere sau efect).

3.2. *Erori sistematice de selecţie.* Erorile sistematice de selecţie sunt erori provocate de selectarea preferenţială a subiecţilor ce urmează a fi comparaţi, ducând la apariţia unor diferenţe între caracteristicile celor care au fost selecţionaţi pentru studiu comparativ cu cei care nu au fost aleşi să participe la studiu (14). Erorile sistematice în selectarea subiecţilor pentru studiu apar când identificarea fiecărui subiect pentru includere se face pe baza expunerii (în studiile de cohortă) sau a prezenţei bolii (în studiile caz-martor), status ce depinde într-un anumit fel de un alt factor de interes şi care este utilizat drept criteriu pentru selectarea acestora. Prezenţa unei erori sistematice de selecţie determină observarea unei relaţii între expunere şi boală, diferită la cei care au intrat în studiu faţă de cei care ar fi fost eligibili, dar nu au fost incluşi în studiu. Acest tip de erori sistematice apar în special în studiile caz-martor şi de cohortă retrospectivă, unde atât expunerea, cât şi boala există deja în momentul în care indivizii sunt selectaţi în studiu. Sunt erori puţin probabile în studiile

de cohortă prospectivă, expunerea fiind prezentă înainte de dezvoltarea bolii sau a unui efect de interes. Circumstanţele în care pot să apară erori de selecţie sunt legate de modul cum indivizii sunt identificaţi şi selectaţi pentru studiu, determinând mai multe tipuri de erori sistematice de selecţie. De exemplu, includerea de voluntari sau persoane prezente într-un anumit loc şi într-o perioadă dată de timp, cazuri spitalizate, excluderea celor care au decedat înaintea internării din cauza evoluţiei supraacute, a celor ce nu au forme clinice care să necesite internare, cei excluşi prin cost, distanţă sau alţi factori. Dintre cele mai frecvente erori sistematice de selecţie, trebuie menţionate: *eroarea sistematică cauzată de supravegherea diferită* apare când celor expuşi la factorul de risc li se acordă atenţie deosebită, supravegherea acestora este mult mai bună faţă de cei care nu sunt expuşi; *eroarea sistematică de diagnostic* poate să apară dacă expunerea determină mai frecvent anumite manifestări clinice, care nu sunt sugestive pentru o anumită boală, dar aceasta este căutată în mod sistematic la subiecţii incluşi în studiu; *eroarea sistematică cauzată de internare* apare în studiile care se efectuează pe cazuri spitalizate, din cauza faptului că probabilitatea de internare nu este aceeaşi pentru cazuri şi martori; *eroarea sistematică cauzată de supravieţuirea diferită* apare în studiile în care se selectează numai supravieţuitorii, iar cazurile cu evoluţie gravă nu sunt incluse; *eroarea sistematică cauzată de refuzul sau lipsa de răspuns* din partea cazurilor sau a martorilor, apare când acestea sunt legate de statusul de expunere; acest tip de eroare este specifică studiilor de cohortă în care, de exemplu, expuşii pot să aibă o rată de răspuns scăzută (de exemplu, fumătorii faţă de nefumători); *eroarea sistematică cauzată de utilizarea unui număr mare de criterii pentru formarea de perechi* cum sunt studiile legate de analizarea comportamentelor cu importanţă vitală; *eroarea sistematică* cauzată de faptul că angajarea muncitorilor se face pe baza unei stări de sănătate bună. Dacă un studiu se efectuează într-o instituţie care-şi selectează angajaţii pe baza stării de sănătate pot să aibă, de exemplu, mortalitatea mult mai scăzută decât populaţia generală. *Controlul erorilor* de selecţie se face prin modul de proiectare a studiului. Selectarea martorilor în studiile caz-martor care utilizează cazurile spitalizate se face dintre pacienţii spitalizaţi cu altă boală, ceea ce creşte comparabilitatea cu cazurile, ca şi participarea la studiu, având acelaşi risc de spitalizare, asistarea în acelaşi tip de spital, probabilitatea de lipsă a răspunsului fiind scăzută. Stabilirea cât mai precisă a definiţiei de caz şi a definiţiei exacte a expunerii de la începerea studiului, definiţii care să nu fie modificate pe parcurs, va asigura selectarea de grupuri omogene şi comparabile. În studiile de intervenţie, selectarea unei populaţii expuse peste media de risc de dezvoltare a efectului investigat va antrena indivizi mult mai probabil interesaţi să ia parte la cercetare decât cei cu risc obişnuit şi care vor menţine în timp un nivel ridicat de complianţă şi participare în studiu. Alte posibilităţi de control al erorilor sistematice de selecţie sunt cele de identificare a cazurilor şi a martorilor fară a cunoaşte starea de expunere, utilizarea mai multor surse pentru datele privind expunerea sau statusul de boală (este o verificare independentă a acestora) şi, pe cât este posibil, utilizarea de cazuri noi.

3.3. *Erorile sistematice de informaţie (observaţionale).* Rezultă din diferenţele sistematice în obţinerea datelor legate de expunere sau de dezvoltarea efectului care sunt obţinute pentru diferitele grupuri de studiu. Ele sunt de mai multe tipuri, depinzând de sursa de necompatibilitate.

Erorile sistematice de memorie apar când indivizii cu un eveniment particular de sănătate (cu forme grave de evoluţie) îşi reamintesc şi prezintă expunerea anterioară diferit faţă de cei care nu sunt similar afectaţi (sau nu au boala), ori când cei care au fost expuşi la un risc potenţial descriu ulterior evenimentele în mod diferit, mai complet sau mai precis decât cei neexpuşi. Aceste erori sunt importante în studiile caz-martor şi de cohortă retrospectivă, deoarece expunerea şi boala au apărut deja în momentul în care participanţii au intrat în studiu. Aceste erori sistematice pot să ducă atât la supra-, cât şi la subevaluarea asocierii între expunere şi boală, dependent de modul în care cazurile îşi reamintesc expunerea – o exagerează sau o diminuează faţă de martori. *Erorile sistematice de interviu* se referă la diferenţa sistematică în solicitarea, înregistrarea sau interpretarea informaţiilor de la participanţii intraţi în studiu şi pot să afecteze orice tip de studiu epidemiologic. *Pierderea de subiecţi pe parcursul supravegherii* este o altă eroare sistematică care apare din cauza necesităţii supravegherii pe perioade lungi de timp după expunere, pentru a determina dacă se dezvoltă efectul de interes. Dacă persoanele pierdute din vedere diferă de cele care rămân în studiu, exceptând expunerea şi efectul, orice asociere observată va fi eronată. *Erorile sistematice prin omitere conştientă* apar în studiile ce abordează relaţiile personale intime şi în care informaţiile obţinute din răspunsurile la întrebări vor fi funcţie de ceea ce fiecare subiect crede că este acceptat de către societate. *Erorile sistematice cauzate de instrumentul de măsurare* sunt o urmare a faptului că laboratoarele lucrează în mod diferit, unele laboratoare dau valori mai mari sau mai mici decât altele. Culegerea datelor de la acelaşi laborator într-o perioadă lungă de timp sau de la laboratoare diferite trebuie să ţină cont de standardul valorilor normale pentru fiecare laborator, pentru ajustarea valorilor observate bolnavi/non bolnavi, expuşi/neexpuşi. Pe de altă parte însă, diferenţele între standardele laboratoarelor sunt potenţiale surse de erori sistematice care pot fi corectate de către investigator. *Erorile sistematice de clasificare* apar dacă subiecţii sunt catalogaţi greşit bolnavi/non bolnavi, expuşi/ neexpuşi. O clasificare greşită şi repartizată la întâmplare (sau nediferenţiată) va duce la proporţii aproximativ egale de subiecţi clasificaţi greşit în ambele grupuri de studiu, crescând astfel asemănarea între grupurile de expuşi şi neexpuşi. Un anumit grad de *clasificare greşită întâmplătoare* a expunerii sau a bolii apare în majoritatea studiilor epidemiologice. Dacă proporţia de subiecţi clasificaţi greşit este diferită, între grupurile de studiu (*clasificare greşită diferenţiată*) va apărea supra- sau subestimarea asocierii reale, funcţie de situaţia particulară.

Controlarea erorilor sistematice de informaţie se poate face în etapa de proiectare (design-ul) a studiului. Pentru obţinerea de informaţii se pot construi unele *instrumente specifice* cum sunt chestionarele, un anumit tip de realizare a interviului, modalitatea de efectuare a examenului clinic sau forme de rezumare a datelor înregistrate. Formularea întrebărilor se va face funcţie

de informaţia care se urmăreşte să fie obţinută. Pe cât posibil să se utilizeze *metoda orb* în care personalul care face înregistrările, interviul sau examinarea subiecţilor, să nu cunoască statusul de expunere a indivizilor în studiile de cohortă şi de intervenţie sau statusul de boală în studiul caz-martor. Pe de altă parte, subiecţii nu trebuie să cunoască statusul lor din studiu, nici ipoteza specifică sub investigare. Minimalizarea erorilor sistematice potenţiale în reactualizarea de informaţii de către subiect sau prin colectarea informaţiei de către cel ce face interviul se poate face prin *mascarea ipotezei majore* care se investighează, culegând diferite alte informaţii despre mai mulţi factori, ca de exemplu date demografice, prezenţa altor expuneri etc. Înainte de începerea studiului şi de culegerea datelor propriu-zisă, *personalul* desemnat să culeagă informaţii va fi *instruit* şi se vor face *antrenamente* de culegere a datelor pentru a aplica procedurile specifice în mod identic la toţi subiecţii. Pot fi incluse un număr oarecare de *subiecte* în instrumentul de culegere a datelor, *cu rol de a alerta investigatorul* despre prezenţa unor erori, ca de exemplu la o persoană care nu recunoaşte obiceiul de a fuma, urmărirea de informaţii despre utilizarea de cafea, fiind cunoscută asocierea obiceiului de a fuma şi consumul de cafea. *Evaluarea abilităţii subiectului de a înţelege întrebarea şi siguranţa răspunsului* se poate face prin acordarea unui scor de siguranţă, urmând ca ulterior să se analizeze separat grupul celor cu scor de siguranţă bun şi al celor cu răspunsuri nesigure. *Minimalizarea nevoii de interpretare* din partea personalului care efectuează culegerea de informaţii se face prin utilizarea de standarde pentru expuneri şi efectele de interes. Evitarea erorilor sistematice de măsurare se poate face prin *etalonarea şi standardizarea instrumentelor de măsură utilizate* în studiu. *Validarea informaţiilor* obţinute în studiul epidemiologic se poate face prin *confruntarea* datelor cu date din alte surse posibile cum sunt înregistrările medicale, măsurătorile efectuate în instituţiile de unde provin subiecţii, date de supraveghere din instituţii etc.

4. Confuzia. Apare dacă intervine un al treilea factor în acţiunea expunerii factorului cauzal asupra sănătăţii organismului, care distorsionează efectul agentului cauzal. De regulă, factorul distorsionant este asociat rezultatului expunerii şi este distribuit neuniform la grupul celor expuşi. Efectul factorului terţ generator de confuzie se poate evalua prin *stratificarea datelor* cu ajutorul tabelelor 2 x 2. În tabele sunt cuprinşi subiecţi expuşi şi neexpuşi comparabili din punctul de vedere al factorului de confuzie. În alte tabele sunt cuprinşi toţi subiecţii expuşi factorului de confuzie în diferite grade.

4.1. *Evaluarea rolului confuziei.* O asociere observată (sau lipsa acesteia) poate fi determinată, în totalitate sau parţial, de combinarea efectelor dintre expunere, boală şi un al treilea factor care se asociază cu expunerea şi care, în mod independent, este factor de risc pentru dezvoltarea bolii. Acest tip de interacţiune este o confuzie, iar factorul extern care intervine se numeşte variabilă de confuzie. Confuzia este distorsiunea măsurării efectului unei expuneri ca risc, ca urmare a asocierii expunerii cu un alt factor sau cu alţi factori care influenţează apariţia bolii studiate (14). Factorul de confuzie este variabila care, în mod independent, poate să cauzeze (sau să prevină) boala studiată şi care se asociază cu factorul de expunere investigat în studiul respectiv (Fig. 8). Faţă de erorile sistematice care sunt introduse în studiu pe măsura derulării acestuia, confuzia este funcţie de relaţiile complexe dintre diferite expuneri şi boală.

Un factor poate să determine *confuzie* pentru o asociere presupus cauzală numai dacă el diferă între grupurile de studiu (expuşi/neexpuşi, bolnavi/nebolnavi). Dacă o variabilă presupusă a fi factor de confuzie (factor de confuzie potenţial) se asociază cu boala, dar nu se asociază cu expunerea, sau invers, factorul respectiv nu este factor de confuzie. Dacă variabila care se asociază expunerii intervine ca etapă evolutivă în dezvoltarea bolii, de asemenea nu este factor de confuzie. Prin confuzie se poate crea o falsă asociere, evidenţiind o diferenţă aparentă între grupurile de comparaţie şi care nu există în realitate. Confuzia poate să mărească forţa aparentă a unei asocieri deja existente, să diminueze sau să mascheze o asociere reală ori să inverseze sensul unei asocieri.

5. Efectul de modificare (interacţiune) este o schimbare în măsurarea asocierii dintre un factor de risc şi rezultatul epidemiologic, sub influenţa unui al treilea factor – modificator de efect (de exemplu, sexul la diferitele grupe de vârstă dintr-o populaţie). Efectul de modificare este inerent în natura asocierii cauzale, pe când confuzia – nu, deoarece confuzia nu este o consecinţă a expunerii la factorul de risc şi poate să apară chiar şi în lipsa riscului. Modificarea efectului se identifică prin forţa de asociere diferită între subgrupele populaţiei studiate. Factorul care modifică efectul este diferit de factorul de confuzie prin faptul că factorul modificator este reprezentat de o informaţie care este necesară în studiu şi care trebuie identificată ca existând independent de protocolul studiului, pe când factorul de confuzie distorsionează efectul, este o eroare care poate să fie evitată şi poate fi inclus în protocolul studiului. *Sinergismul* este interacţiunea a două sau mai multe variabile presupuse a fi cauzale, astfel încât efectul combinat este în mod net mai mare decât suma efectelor individuale. De exemplu, riscul de cancer pulmonar la fumătorii expuşi la azbest este mai mare decât riscul aşteptat pe baza riscurilor observate pentru fiecare factor care acţionează singur. Un factor de confuzie poate fi depistat în primul rând recunoscând, pe baza datelor teoretice (revizuirea literaturii), că el ar putea să apară şi să ţinem cont de acest lucru în protocolul de studiu. Ulterior, identificarea factorului de confuzie se

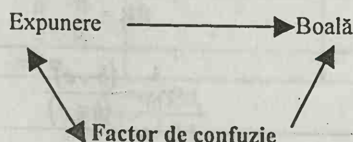


Fig. 8. *Relaţiile dintre expunere, boală şi factorul de confuzie.*

face prin analizarea datelor în forma brută, stratificarea rezultatelor şi măsurarea forţei de asociere pe straturi, eventual se calculează nivelul valorii ponderate, se fac comparaţii şi se realizează un raţionament. *Controlul factorilor de confuzie* se poate face prin modul de proiectare al studiului şi prin analiza studiilor analitice. Există mai multe metode specifice care pot fi utilizate, singular sau combinate, metode care se bazează pe înţelegerea caracteristicilor factorilor de confuzie. Metodele care se utilizează *în etapa de proiectare a studiului* sunt restricţia şi randomizarea, formarea de perechi potrivite (împerecherea) interesează atât proiectarea studiului, cât şi analiza, iar cele care se utilizează *în analiză* sunt stratificarea şi analiza multivariată. *Randomizarea* se foloseşte în studiile experimentale (de intervenţie) pentru alocarea subiecţilor la categorii variate de studiu, la începutul investigării grupurile fiind similare. Într-un eşantion suficient de mare, randomizarea asigură distribuirea uniformă între grupuri a factorilor potenţiali de confuzie, a factorilor de confuzie cunoscuţi de investigator şi a celor care sunt necunoscuţi sau care încă nu sunt suspectaţi. Dacă randomizarea este corect efectuată, se evită atât autoselecţia participanţilor, cât şi erorile sistematice determinate de investigator prin alocarea la grupul experimental sau control. Prin faptul că factorul de confuzie variază atât în grupul subiecţilor expuşi, cât şi în grupul de subiecţi bolnavi, el poate fi controlat prin restricţionarea criteriilor de admisibilitate a subiecţilor în studiu, acceptând subiecţi care au factorul potenţial de confuzie la un anumit nivel, distribuit omogen. Prin restricţie se poate elimina sau minimaliza efectul de confuzie al acestor variabile. *Restricţia* este o procedură convenabilă ca realizare şi preţ de cost. Dacă intervalul de valori permisibile al unui potenţial factor de confuzie este suficient de îngust, restricţia oferă controlul complet al acestuia sau, dacă nu, poate minimaliza efectul de confuzie al acestor variabile. Limitele restricţiei sunt legate de faptul că prin aceasta poate să se reducă în mod substanţial numărul de subiecţi eligibili pentru participare în studiu, afectând mărimea eşantionului pentru o putere statistică adecvată şi într-un interval de timp rezonabil. Procedura implică o confuzie reziduală potenţială, dacă criteriile nu sunt suficient de limitative. Restricţia poate interveni asupra efectului variabilei de confuzie, fără a permite evaluarea asocierii între expunere şi boală pentru niveluri diferite ale factorului potenţial de confuzie. Restricţia poate limita generalizarea, însă nu afectează validitatea unei asocieri observate între grupurile care au fost incluse în studiu. *Formarea de perechi potrivite (împerecherea)* include elemente care se folosesc atât în proiectarea studiului, cât şi în analiză. Prin formare de perechi, sunt admise pentru includerea în studiu toate nivelurile factorilor de confuzie potenţiali, iar subiecţii sunt selectaţi în aşa fel încât potenţialul factor de confuzie să fie distribuit în mod identic în fiecare grup de studiu. Prezentarea datelor pentru analiză este diferită faţă de studiile care nu utilizează perechi. Tabelul de contingenţă 2 x 2 va cuprinde patru grupuri de perechi între care două sunt concordante, atât cazurile, cât şi martorii sunt expuşi (a), respectiv neexpuşi (d), iar două sunt discordante, unul cu cazuri expuse-martori neexpuşi (b) şi unul cu cazuri neexpuse-martori expuşi (c). Totalurile de pe marginile tabelului de contingenţă reprezintă grupurile de perechi în care cazurile sunt expuse (a+b) sau neexpuse (c+d), perechile în care martorii au fost expuşi (a+c) sau neexpuşi (b+d) şi numărul total de perechi din studiu (a+b+c+d) (Fig. 9).

La aceste perechi, informaţiile despre nivelul asocierii dintre factorul analizat şi boală sunt furnizate de perechile discordante, perechile concordante având aceeaşi expunere. Riscul bolii asociat cu expunerea se calculează (Fig. 10) ca raport între numărul de perechi în care cazul este expus şi martorul neexpus (b) şi numărul de perechi în care martorul este expus şi cazul nu este expus (c). În aceste studii, testarea semnificaţiei statistice se face prin testul χ^2 McNemar pentru date cu perechi potrivite (Fig. 10).

Comparând riscul calculat pentru grupurile fără perechi potrivite cu riscul calculat pentru perechi potrivite, dacă acestea două sunt diferite însemnă că variabila după care s-a făcut împerecherea este un factor de confuzie al asocierii studiate expunere-boală.

Cazuri	**Martori**		**Total**
	expuşi	**neexpuşi**	
Expuşi	a	b	a+b
Neexpuşi	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Fig. 9. *Prezentarea datelor în tabelul de contingenţă tip 2 x 2 pentru studiile caz-martor cu formare de perechi*

Cazuri	**Martori**		**Total**
	Expuşi	**neexpuşi**	
expuşi	a	b	a+b
neexpuşi	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

$$RR = \frac{b}{c}$$

$$\chi^2_{(1)} = \frac{(b-c)^2}{(b+c)}$$

Fig. 10. *Măsurarea asocierii între expunere şi boală în studiile caz-martor care utilizează perechi potrivite.*

Nivelul diferenţei dintre cele două riscuri comparate (pentru grupurile fără perechi şi cele care au perechi potrivite) va reflecta gradul de confuzie produs de factorul pentru care s-a făcut împerecherea. Această procedură poate fi dificil de realizat, costisitoare şi de durată pentru găsirea subiectului de comparaţie cu setul de caracteristici şi respectarea fiecărei varibile pentru fiecare subiect angajat în studiu. Pe de altă parte, ca urmare a necesităţii angajării în studiu numai a subiecţilor cu caracteristicile specificate, se vor pierde subiecţi potenţiali pentru participare în studiu, ceea ce va influenţa mărimea eşantionului. În studiile caz-martor cu formare de perechi nu este posibil să se măsoare riscul pentru a evalua asocierea între factorul folosit drept criteriu pentru împerechere şi un efect. Analiza în studiile care utilizează perechi potrivite nu poate controla confuzia potenţială apărută prin alţi factori decât pentru cei pentru care s-au format perechile, cu excepţia factorului înalt corelat cu variabila de împerechere. *Analiza stratificată* este metoda de control a factorilor de confuzie care implică evaluarea asocierii între categorii omogene sau straturi stabilite după variabilele de confuzie (Fig. 11). În fiecare strat nu există variabilitate privind factorul de confuzie. Compararea poate să se facă pentru fiecare strat prin RR şi intervalele de încredere ale acestuia, sau se poate calcula media ponderată a estimării efectului specific pe strat analizând astfel o singură valoare. În fiecare strat, RR estimează asocierea între expunere şi boală, fiind înlăturată intervenţia factorului de confuzie prin distribuirea lui omogenă.

Prin *calcularea mediei ponderate* a estimărilor din fiecare strat se obţine o singură valoare, care estimează asocierea între expunere şi boală excluzând factorul de confuzie. Pentru calcularea estimării globale a riscului relativ, Mantel şi Hänszel au propus următoarele formule matematice, folosind notările din tabelul de contingenţă 2 x 2 (Fig. 12).

Factor de confuzie	Expunere	Cazuri	Martori	Total	
Nivel I	prezentă	a_I	b_I	a_I+b_I	RR_I
	absentă	c_I	d_I	c_I+d_I	IC 95%
	total	a_I+c_I	b_I+d_I	$a_I+b_I+c_I+d_I$	
Nivel II	prezentă	a_{II}	b_{II}	$a_{II}+b_{II}$	RR_{II}
	absentă	c_{II}	d_{II}	$c_{II}+d_{II}$	IC 95%
	total	$a_{II}+c_{II}$	$b_{II}+d_{II}$	$a_{II}+b_{II}+c_{II}+d_{II}$	
Nivel III	prezentă	a_{III}	b_{III}	$a_{III}+b_{III}$	RR_{III}
	absentă	c_{III}	d_{III}	$c_{III}+d_{III}$	IC 95%
	total	$a_{III}+c_{III}$	$b_{III}+d_{III}$	$a_{III}+b_{III}+c_{III}+d_{III}$	
Nivel IV	prezentă	a_{IV}	b_{IV}	$a_{IV}+b_{IV}$	RR_{IV}
	absentă	c_{IV}	d_{IV}	$c_{IV}+d_{IV}$	IC 95%
	total	$a_{IV}+c_{IV}$	$b_{IV}+d_{IV}$	$a_{IV}+b_{IV}+c_{IV}+d_{IV}$	
Total	prezentă	a_T	b_T	a_T+b_T	RR_T
	absentă	c_T	d_T	c_T+d_T	IC 95%
	total	a_T+c_T	b_T+d_T	$a_T+b_T+c_T+d_T$	

Fig. 11. *Prezentarea datelor pentru analiza stratificată după un factor de confuzie cu mai multe niveluri de expunere*

– pentru studiile caz-martor:

$$RR_{MH}=\frac{\sum \frac{ad}{T}}{\sum \frac{bc}{T}}$$

– pentru studiile de cohortă (densitatea incidenţei):

$$RR_{MH}=\frac{\sum a(PA_0)/T}{\sum c(PA_1)/T}$$

– pentru studiile de cohortă (incidenţa cumulată):

$$RR_{MH}=\frac{\sum \frac{a(c+d)}{T}}{\sum \frac{c(a+b)}{T}}$$

	Cazuri	Martori	Total
Expuşi	a	b	a+b
Neexpuşi	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d = T

Caz-martor: $OR=\frac{ad}{bc}$; Cohortă: $RR=\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$

Studiile de cohortă care utilizează unitatea persoană ani (PA)			
	Cazuri	Nonbolnavi	Total
Expuşi	a	–	PA_1
Neexpuşi	c	–	PA_0
	a + c		T

$$RR=\frac{a/PA_1}{c/PA_0}$$

Fig. 12. *Prezentarea datelor în tabelul de contingenţă 2 x 2 şi notările grupelor de comparaţie necesare estimării globale a riscului relativ, prin formula lui Mantel şi Hänszel*

Valorile medii calculate astfel sunt ajustate după factorul de confuzie, arătând asocierea între expunerea studiată şi boală. Utilizarea acestor estimări globale este adecvată pentru valori uniforme ale variaţiei efectului între straturi (asocierea este în acelaşi sens: risc sau protecţie), estimarea făcându-se în modul cel mai precis. Nivelul confuziei se evaluează prin compararea ca diferenţă a valorii estimării brute faţă de cea ajustată. *Testele de semnificaţie statistică* se utilizează pentru a evalua probabilitatea existenţei unei asocieri întâmplătoare între expunerea şi boala analizată, o dată ce a fost aplicată ajustarea după factorul de confuzie. Testul statistic Mantel-Hänszel ca formulă matematică este o extensie (o extindere) a formulei χ^2 pentru un grad de libertate, la o serie de tabele 2 x 2.

– pentru studiile caz-martor şi studiile de cohortă (incidenţa cumulată):

$$\chi^2_{MH} = \frac{\left[\sum a - \sum \frac{(a+b)(a+c)}{T}\right]^2}{\sum \frac{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}{T^2(T-1)}}$$

– pentru studiile de cohortă care utilizează unitatea persoană-an:

$$\chi^2_{MH} = \frac{\left[\sum a - \sum \frac{(a+b)(PA_1)}{T}\right]^2}{\sum \frac{(a+c)(PA_1)(PA_0)}{T^2}}$$

Valoarea $p \leq 0,05$ arată semnificaţia statistică a asocierii măsurate, o dată ce s-a înlăturat efectul factorului de confuzie. Intervalul de încredere se calculează astfel:

$$IC95\% = RR_{MH}^{\left(1 \pm 1,96/\sqrt{\chi^2_{MH}}\right)}$$

Intervalul de încredere pentru estimarea globală a RR va arăta limitele între care se află valoarea reală a riscului relativ. Când estimarea variază suficient de mult, fiind foarte probabil să existe variaţie în nivelul asocierii dintre expunere şi boală (în unele straturi aceasta este prezentă, în altele absentă), cele mai multe informaţii se obţin prin prezentarea separată a fiecărui strat, cu estimarea efectului şi a intervalelor de încredere. Estimarea prin medie ponderată poate să fie calculată, dar aceasta nu va putea reprezenta natura asocierii observată în toate grupurile. Când există un astfel de efect de modificare, procedeul de standardizare utilizează ponderi specifice pe strat, având o distribuţie standard cum sunt cele din populaţiile de expuşi şi neexpuşi. *Formulele matematice pentru standardizarea riscului relativ estimat* sunt:

– pentru studii caz-martor:

$$RR_{STD} = \frac{\sum a}{\sum \frac{bc}{d}}$$

– pentru studii de cohortă care utilizează incidenţa cumulată:

$$RR_{STD} = \frac{\sum a}{\sum \frac{(c)(a+b)}{(c+d)}}$$

– pentru studii de cohortă care utilizează densitatea incidenţei:

$$RR_{STD} = \frac{\sum a}{\sum \frac{(c)(PY_1)}{PY_0}}$$

Controlul confuziei şi evaluarea efectului de modificare prin analiză stratificată se realizează în mai multe etape. Iniţial, se face stratificarea valorilor brute ale asocierii între expunere şi boală după nivelurile potenţialului factor de confuzie, se calculează riscul relativ estimat pentru fiecare strat specific şi se evaluează similaritatea între straturi, urmărind riscul relativ fie estimat, fie prin efectuarea de teste de semnificaţie statistică. Dacă efectul pare să fie uniform, se calculează valoarea estimată global utilizând RR_{MH} şi se testează ipotezele estimatelor utilizând testul Mantel-Hänszel şi intervalele de confidenţă. Dacă efectul nu pare să fie uniform (efectul de modificare este prezent), se prezintă valorile estimate per strat, rezultatele testării ipotezelor şi intervalele de confidenţă, apoi se calculează estimatul global utilizând formula de standardizare corespunzătoare. Principala limită a stratificării este că nu poate controla simultan mai mulţi factori potenţiali de confuzie. Prin combinarea mai multor criterii pentru stratificare vor rezulta un număr foarte mare de straturi, iar numărul de subiecţi corespunzători din fiecare strat va fi tot mai mic, astfel încât analiza va deveni imposibilă. Încercarea de a controla variabile adiţionale va duce la multiplicarea straturilor, iar numărul de indivizi din eşantion va fi inadecvat. Estimarea asocierii cu controlarea mai multor factori de confuzie simultan se poate face prin *analiza multivariată*. Aceasta implică construirea unui model matematic pentru descrierea asocierii între expunere, boală şi alte variabile care pot să confunde sau să modifice efectul expunerii. Există mai multe modele matematice multivariate aplicabile în anumite situaţii specifice. Alegerea unui model adecvat este complexă şi se bazează pe tipul de studiu, natura variabilelor şi interrelaţia între expunere şi efectele care sunt investigate. Cea mai utilizată metodă de control simultan a mai multor factori este regresia multiplă. *Regresia multiplă* este o extindere a modelului matematic fundamental de descriere a relaţiei dintre două variabile şi anume modelul dreptei liniare. În regresia liniară simplă, relaţia între media variabilei dependente (Y) şi variabila independentă sau predictivă (X) poate fi exprimată sub forma Y = a + bX, unde *a* este constanta regresiei liniare reprezentată de valoarea medie a variabilei dependente când X = 0; coeficientul *b* este panta liniei care reprezintă asocierea între X şi Y, fiind estimarea modificării medii a valorii aşteptate a variabilei dependente pentru fiecare schimbare cu câte o unitate a variabilei independente. În regresia multiplă această ecuaţie este extinsă pentru includerea mai multor variabile independente:

$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \ldots + b_nX_n$$

unde :

n = numărul de variabile independente;

$X_1 \ldots X_n$ = un anumit set de valori individuale pentru variabile independente;

$b_1 \ldots b_n$ = coeficienţii corespunzători fiecărei variabile independente.

Atât regresia simplă, cât şi cea multiplă sunt funcţii liniare ale variabilelor incluse în model. Dacă relaţia între variabile este neliniară, sunt necesare transformări pentru a adapta modelul care să reprezinte asocierea reală. Evaluarea existenţei unei relaţii lineare sau nelineare se face pe baza tehnicilor statistice. Utilizarea cea mai adecvată a regresiei lineare multiple este pentru variabile dependende de tip continuu. În studiile epidemiologice cu variabile dependende binare (prezent/absent, bolnav/nonbolnav, decedat/absenţa decesului) se utilizează un anumit tip specific de regresie multiplă, şi anume *regresia logistică*, prin care se estimează nivelul asocierii între o expunere şi un efect binar după ajustarea simultană faţă de mai mulţi factori de confuzie. În acest model, variabilele dependende sunt definite ca logaritm natural (ln) al şansei de boală: dacă Y este probabilitatea de apariţie a bolii, atunci Y/(1-Y) este şansa de dezvoltare a bolii, iar logaritmul şansei de boală este ln[Y/(1-Y)]. Formula matematică a funcţiei lineare între variabila dependentă (logaritmul şansei de boală) şi variabilele independente este:

$$\ln\left[\frac{Y}{1-Y}\right]=a+b_1X_1+...+b_nX_n$$ de unde derivă:

$$Y=\frac{1}{1+e^{-(a+b_1X_1+...+b_nX_n)}}$$

În modelul logistic, probabilitatea de boală ia valori între 0 şi 1, iar coeficienţii obţinuţi astfel arată nivelul creşterii sau scăderii logaritmului şansei în urma modificării cu o unitate a valorii variabilei independente, reflectând astfel efectul unui factor asupra logaritmului şansei de boală, celelalte variabile rămânând constante. Coeficienţii calculaţi în cadrul regresiei logistice pot fi direct transformaţi în OR care estimează RR, cu ajustarea după factorii de confuzie. În regresia logistică, în cazul variabilelor binare, antilogaritmul coeficientului pentru acestea este OR, reprezentând nivelul asocierii între factorul investigat şi boală, controlată prin toate celelalte variabile din model:

$$RR_{(x_i)}=e^{b_i}$$

Intervalul de încredere se calculează utilizând eroarea standard a coeficientului astfel:

$$IC95\%=e^{(b_i\pm1{,}96ES_{b_i})}$$

Prin această metodă se poate calcula şi RR estimat pentru creşteri ale variabilelor independente de tip continuu. Variabilele pot fi redefinite şi convertite într-un model de serii binare, calculându-se OR pentru dezvoltarea bolii la un nivel dat al expunerii într-un anumit grup.

În studiile în care subiecţii au fost supravegheaţi pe perioade diferite de timp (studiile de cohortă), se aplică un alt tip de analiză multivariată, şi anume modelul Cox sau modelul Poisson (4, 9, 13). *Modelul Cox* se bazează pe proporţionalitatea incidenţei la un moment dat ($I_{(t)}$) în fiecare strat, format după valorile variabilelor independente, cu incidenţa la un moment dat a categoriei de referinţă ($a_{(t)}$). Relaţia variabilei independente (care poate să fie de tip calitativ sau cantitativ) este descrisă ca funcţie a incidenţei la un moment *t* a efectului urmărit. Formula matematică este:

$$\ln[I(t)]=a(t)+b_1X_1+...+b_nX_n$$

unde:

a(t) = rata de incidenţă exprimată ca funcţie de timp;

$X_1 ... X_n$ = un anumit set de valori individuale pentru variabile independente;

$b_1 ... b_n$ = coeficienţii corespunzători fiecărei variabile independente.

Riscul relativ la momentul t ($RR_{(t)}$) asociat expunerii este:

$$RR_{(t)}=e^{b_i}$$

Modul de calcul şi interpretarea din modelul Cox sunt similare cu modelul regresiei logistice. În *modelul Poisson* fiecare subiect pentru care se utilizează unitatea de măsură persoană-ani este clasificat în straturi stabilite după vârstă şi expunere la variabile independente (factorul studiat sau factori de confuzie). Principiul de bază al metodei este că rata de incidenţă pentru o grupă de vârstă dată se consideră a fi aceeaşi. Matematic modelul se scrie sub forma:

$$I_{(\text{vârsta},x_1,x_2,...,x_n)}=I_{0(\text{vârsta})}\times\exp(b_1x_1+...+b_nx_n)$$

unde:

$I_{0(\text{vârstă})}$ = rata de incidenţă a categoriei de referinţă;

$X_1 ... X_n$ = un anumit set de valori individuale pentru variabile independente;

$b_1 ... b_n$ = coeficienţii corespunzători fiecărei variabile independente.

Riscul relativ ajustat după vârstă şi alte tipuri de expuneri, poate fi estimat prin exp(b_i):

$$RR=\frac{I_1}{I_0}=\frac{I_{(\text{vârsta},X_i=1)}}{I_{(\text{vârsta},X_i=0)}}=\exp(b_i)$$

Pentru efectuarea analizei multivariate există programe informatice de calculare a parametrilor. Se recurge la analiza multivariată numai după ce s-a efectuat analiza stratificată, interpretarea făcându-se în contextul acesteia. Este bine ca alegerea şi interpretarea metodei multivariate să fie făcute de o persoană experimentată în acest domeniu. Rezultă că un acelaşi factor poate juca rol de factor modificator, factor de confuzie, ambele sau nici unul. Mai mult, o singură variabilă poate avea efect modificator şi de confuzie concomitent asupra aceluiaşi efect într-un singur studiu.

6. Întâmplarea. Întâmplarea poate avea două roluri în epidemiologie: să facă o asociere falsă să pară drept reală (*eroare de tip I* sau *eroare* α) ori, dimpotrivă, să facă o asociere reală să apară drept falsă sau chiar să nu apară asocierea respectivă (*eroare de tip II* sau *eroare* β). Rolul întâmplării se poate elucida numai calculând semnificaţia statistică a datelor epidemiologice, ştiind astfel care este probabilitatea existenţei unei asocieri cauzale. Puterea statistică a unui studiu arată probabilitatea depistării unei asocieri dacă aceasta

există. Conceptul de *semnificativ statistic* pleacă de la faptul că, în cazul în care datele epidemiologice sunt distribuite gaussian, 5% din date sunt neadevărate comparativ cu cele distribuite în intervalul a două deviații standard de la media aritmetică a valorii datelor ($x\pm2\sigma$). În acest fel s-a ajuns la consensul arbitrar că nivelul de 5% este acceptabil ca limită pentru a afirma că diferențele observate sunt semnificative. Convențional, probabilitatea mai mică de 5% ca o observație să cadă în acest interval se exprimă prin expresia $p < 0,05$; pentru 1% avem $p< 0,01$ ş.a.m.d. *Testele de semnificație statistică* cele mai folosite sunt *testul t* şi *testul* χ^2.

7. Interpretarea datelor epidemiologice. Pentru interpretarea datelor epidemiologice trebuie parcurse două etape: evaluarea riguroasă a fiecărui criteriu de asociere cauzală şi căutarea erorilor şi identificarea rolului întâmplării. Se recomandă parcurgerea etapelor ghidurilor de cauzalitate acceptate (vezi cap. „Cauzalitate"). În final, nu trebuie omis că testele de semnificație statistică trebuie să dezvăluie rolul întâmplării şi amploarea sa, dincolo de care aceste teste nu pot să aducă nici o dovadă în sprijinul ipotezei de cauzalitate lansate de noi (Hill).

8. Probleme de ordin logic în analiza epidemiologică. Calitatea rezultatelor unei analize epidemiologice depinde de câteva aspecte de ordin rațional: folosirea unor date de bună calitate, cunoscând amănunțit punctele tari şi slabe ale setului de date disponibil; descrierea atentă a datelor epidemiologice la începutul studiului; determinarea cât mai precisă a populației expuse la risc; selectarea subiecților din lotul martor, urmărind ca aceştia să fie cât mai asemănători celor din lotul de cazuri; analizarea datelor cât mai frecvent posibil folosind tabelele 2 x 2 va facilita luarea deciziilor şi comunicarea rezultatelor; cea mai semnificativă asociere cauzală este cea care întruneşte toate criteriile de cauzalitate; căutarea atentă a tuturor cauzelor de eroare şi distorsiune a asocierii cauzale; pentru demonstrarea unei asocieri cauzale, nu ne bazăm exclusiv pe testele de semnificație statistică.

Evaluarea epidemiologică

1. Definiție. *Evaluarea epidemiologică* este procesul ştiințific de determinare a randamentului şi siguranței unei anumite măsuri destinate prevenirii sau controlului unei probleme de sănătate. În evaluarea epidemiologică se diferențiază şi se operează cu trei termeni: *randament*: măsura în care o intervenție, procedură, un regim sau serviciu, aplicate în teren, realizează ceea ce s-a aşteptat teoretic să se obțină într-o anumită populație; *eficacitate*: măsura în care o intervenție, procedură, un regim sau serviciu pot produce un rezultat benefic când se aplică în condiții ideale; *eficiența*: efectele sau rezultatele finale obținute prin aplicarea în populație a unei proceduri cu randament şi eficacitate cunoscute în corelație cu cheltuielile de timp, bani şi resurse (2, 8, 19).

2. Caracteristicile evaluării epidemiologice a unei probleme de sănătate: problema de sănătate este bine definită; evaluarea are obiective specifice, explicite şi cuantificabile; definiția de caz a problemei de sănătate a fost bine făcută înaintea intervenției epidemiologice în teren; este necesară planificarea atentă a acțiunii de evaluare.

3. Metaanaliza este procedeul sistematic de combinare a rezultatelor unor cercetări diferite, folosind metoda statistică în estimarea globală a semnificației rezultatelor. Scopul principal al metaanalizei este de a mări forța statistică a rezultatelor proprii, mai ales când numărul cazurilor este mic. În sănătate publică şi în clinică, metaanaliza se foloseşte frecvent pentru a grupa rezultatele unor trialuri randomizate mici, care singure nu au nici unul un număr suficient de cazuri pentru a fi semnificativ. Procedeul este mai obiectiv decât cel narativ. *Etapele* metaanalizei sunt: a) definirea exactă a problemei abordate de studiile care vor fi analizate; b) stabilirea criteriilor pentru includerea studiilor individuale în metaanaliză; c) localizarea studiilor individuale; d) clasificarea şi codificarea fiecărui studiu prin caracteristici relevante metaanalizei; e) comasarea rezultatelor studiilor individuale; f) raportarea rezultatelor comasate la caracteristicile metaanalizei; g) raportarea rezultatelor metaanalizei. Ca la fiecare analiză epidemiologică, trebuie căutate şi eliminate erorile şi confuziile, evaluat rolul întâmplării, apoi căutată puterea asocierii cauzale.

4. Restricția şi randomizarea. Restricția reduce potențialul de confuzie al evaluării epidemiologice, limitând studiul la un grup cu caracteristici pentru care variabila de confuzie lipseşte sau aceasta poate fi bine identificată şi măsurată. **Randomizarea** stabileşte subiecții eligibili pentru un trial în grupul de studiat şi grupul martor în aşa fel încât fiecare individ să aibă şanse egale să facă parte din oricare grup. În acest fel se reduc la minimum eroarea de selecție şi confuzia, asigurând comparabilitatea grupurilor de studiat. Randomizarea nu exclude procedeul „orb".

5. Probleme de ordin logic.

a) Respectarea aspectelor de ordin etic. În evaluarea epidemiologică trebuie ținut seamă întotdeauna de problemele de ordin etic şi ştiințific. Decizia fundamentală trebuie să clarifice dacă evaluarea este necesară, apoi dacă rezultatele ei vor ridica probleme de ordin etic şi deontologic şi cum vor putea fi soluționate.

b) Selectarea populației pentru studiu. Este esențială atât în studiile clinice, cât şi în cele populaționale. Cele mai importante criterii de selecție sunt: subiecții incluşi în studiu trebuie să fie reprezentativi pentru populația din care au fost selectați, astfel încât deciziile de politică de sănătate secundare studiului să fie credibile şi acceptabile din toate punctele de vedere, mai ales ştiințific, pentru populație; numărul subiecților eligibili pentru studiu şi care ar accepta să se supună studiului trebuie să fie suficient de mare pentru a se obține rezultate interpretabile; problema de sănătate cercetată trebuie să apară suficient de frecvent în grupurile care vor fi studiate, astfel încât rezultatele să poată fi semnificative statistic.

c) Stabilirea rezultatului. Rezultatul evaluării epidemiologice trebuie: să întrunească criterii clare şi explicite; să fie lipsit de bias de observație pe cât posibil; punctul final al studiului este preferabil să fie mortalitatea (înregistrare unică), nu morbiditatea (multiple surse de eroare).

Bibliografie

1. Abramson J.H.: *Survey Methods in Community Medicine, Epidemiological Studies*, Programe Evaluation, Clinical Trials; ediţia a IV-a, Churchill-Livingstone, Edinburgh, Londra, Melborne and New York, 1997.
2. Bocşan I.S.: *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*, sub red: Bocşan I.S., Ed. Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 1999.
3. Bocşan I.S., Laszloczky A., Rădulescu A., Molnar G.B.: *Lucrări practice de epidemiologie*; Litografia I.M.F., Cluj-Napoca, 1989.
4. Bouyer J., Hémon D., Cordier S., *et al.*: *Épidémiologie – principes et méthodes quantitatives*, Les Éditions INSERM, Paris, 1995.
5. Colton T.: *Statistiques en médecine*; Presses Universitaires de Bruxelles, 1985.
6. Dwyer D.M., Groves C.: *Outbreak Epidemiology*. În: Infectious Disease Epidemiology. Theory and Practice; Nelson K.E., Williams C.M., Graham N.M.H. (coord.), Aspen Publishers, Inc., Gaythersburg, 2001, 119-148.
7. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E.: *Clinical epidemiology – the Essentials*, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1996.
8. Gordis L.: *Using Epidemiology to Identify the Cause of Disease*. În: Epidemiology; Gordis L. (coord.), ediţia a II-a, WB Saunders Co, Philadelphia-Londra-New York-St Louis-Sydney-Toronto, 2000.
9. Hennekens C., Buring J.: *Epidemiology in medicine*; Little Brown and Company, Boston / Toronto, 1997.
10. Jammal A., Allaed R., Loslier G.: *Dictionnaire d'épidémiologie*, Maloine, Paris, Edisem Quebec, 1995.
11. Jekel F.J., Elmore J., Katz D.: *Epidemiology Biostatistics and preventive Medicine*, WB Saunders Company, Philadelphia, Londra, Toronto, Montréal, Sydney, Tokyo, 1996.
12. Knapp R., Miller C: *Clinical epidemiology and biostatistics*, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1992.
13. Laplanche A., Com-Nougue C., Flamant R.: *Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique*, Flammarion, Paris, 1997.
14. Last J.M.: *A dictionnary of epidemiology*; ediţia a III-a, Oxford University Press, Oxford, 2001.
15. Morton R., Hebel R., McCarter R.: *A study guide to epidemiology and biostatistics*, Aspen Publishers, Gaithersburg, Maryland, 1996.
16. Williams C.M. , Nelson K.E.: Study Design. În: *Infectious Disease Epidemiology. Theory and Practice*; Nelson K.E., Williams C.M., Graham N.M.H. (coord.), Aspen Publishers, Inc., Gaythersburg, 2001.
17. Paina N.A., Ionescu G., Bocşan I., Laszloczky A.: *Curs de epidemiologie*; Litografia I.M.F., Cluj-Napoca, 1987.
18. Rosner B.: *Fundamentals of biostatistics*, Duxbury Press, Washington, 1997.
19. Tyler C.W., Last J.M.: *Epidemiology*. În: *Maxcy-Resenau-Last Public Health & Preventive Medicine*; Last J.M., Wallace R.B. (coord.), Appleton & Lange, Norwalk, 1992.

Capitolul V

Supravegherea epidemiologică în sănătatea comunitară

Ioan Stelian Bocşan

Definiţie

Supravegherea epidemiologică este termenul folosit în sănătatea publică pentru a desemna sistemul de culegere activă sistematică, analiză şi interpretare a datelor referitoare la sănătate şi care sunt esenţiale pentru planificarea, aplicarea şi evaluarea măsurilor de intervenţie, strâns legate de difuzarea periodică a acestor date celor interesaţi (17, 20, 23). Last defineşte supravegherea drept procedura continuă de analiză, interpretare şi feedback a datelor culese sistematic, folosind metode caracterizate prin caracterul lor practic, uniform şi rapid, precum şi exact şi complet (26). În termeni juridici, noţiunea înseamnă supravegherea sau pãzirea unei persoane suspecte sau deţinute; în cazul bolilor infecţioase, suspectul este boala infecţioasă (17, 23). Finalitatea supravegherii este aplicarea rezultatelor în prevenirea şi controlul îmbolnăvirilor.

Termenul este de origine franceză şi a definit iniţial activitatea de observare a tuturor aspectelor legate de apariţia şi răspândirea unei anumite boli, prin culegerea sistematică, prelucrarea matematică, analiza şi apoi difuzarea datelor relevante, referitoare la acea boală. Supravegherea este un tip de studiu observaţional (27) caracterizat drept o acţiune cu caracter dinamic, de actualitate, cu scop bine precizat şi cu rezultat concret reprezentat de o intervenţie de sănătate publică nouă sau ameliorată, având eficienţă sporită comparativ cu situaţia preexistentă. Supravegherea este esenţială pentru un control prompt şi eficient asupra unei boli şi pentru prevenirea ei. Chiar dacă adesea este o activitate de rutină, supravegherea poate deveni o urgenţă în momentul apariţiei unei probleme noi de sănătate publică (18). S-a ajuns până la supravegherea sănătăţii populaţiei în contextul realizării unor concentrări populaţionale însemnate ocazionale, cum sunt cele prilejuite de marile

târguri internaţionale sau de concursuri sportive de mare anvergură, tip campionate mondiale de fotbal. În astfel de situaţii a fost creat un sistem santinelă naţional automat, implicat în supravegherea îmbolnăvirilor cu participarea zilnică a medicilor de medicină generală (24).

Trebuie făcută diferenţa între noţiunea de *supraveghere în sănătatea publică*, definită ca mai sus, şi termenul de *supraveghere medicală*, care se referă specific la supravegherea contacţilor de boli infecţioase pe perioada incubaţiei maxime a bolii, instituită cu scopul de a depista precoce apariţia semnelor de boală la cei în cauză. Termenul de *supraveghere* nu este identic cu cel de *cercetare epidemiologică*, de care se deosebeşte prin caracterul oportun, prin identificarea problemelor de cercetat, prin difuzarea rezultatelor şi prin legătura cu acţiunea de sănătate publică (17, 23). De asemenea, *supraveghere* nu este identic cu *monitorizare*, care este evaluarea dinamică a proceselor de control sau management; tehnicile de supraveghere sunt necesare unei monitorizări eficiente (27).

Sistemele de supraveghere pot fi descrise ca bucle informaţionale, cu informaţii care provin de la sistemul de culegere a datelor şi se reîntorc la cei ce au nevoie de ele. Bucla este completă când informaţia este aplicată în practică. Bucla tipică de supraveghere începe să se constituie o dată cu apariţia sau constituirea unui eveniment de sănătate sau cu decelarea lui; urmează declararea către o autoritate sanitară (cu transferul succesiv al informaţiei de la nivel local spre central), analiza şi interpretarea datelor reunite, diseminarea rezultatelor având loc în final (18).

Istoric

Folosirea datelor de morbiditate şi mortalitate în luarea unor decizii privind sănătatea comunitară datează de secole. Astfel, pandemia de ciumă de la mijlocul secolului al XIV-lea a făcut autorităţile veneţiene să angajeze trei gardieni de sănătate publică pentru a controla şi îndepărta din port corăbiile care aveau bolnavi de ciumă la bord. Conceptul de carantină s-a născut la sfârşitul secolului al XIV-lea-începutul secolului al XV-lea, prin reţinerea în observaţie timp de 40 de zile în porturile Marsilia, respectiv Veneţia, a călătorilor veniţi aici din zone atinse de ciumă. Mult timp, termenul de supraveghere s-a folosit limitat exclusiv la activitatea de urmărire a contacţilor cu bolnavi de ciumă sau de sifilis pe durata incubaţiei maxime a acestor boli. Principiile supravegherii au fost elaborate în prima lor formă de englezul William Farr, superintendent al departamentului de statistică al serviciului naţional de stare civilă din Londra, în perioada 1839-1870, prin publicaţii, devenite clasice, referitoare la cauzele deceselor şi publicate în 1885 sub titlul *Vital Statistics*. În 1946, s-a introdus termenul de supraveghere în SUA, în legătură cu activitatea C.D.C. de a supraveghea starea de sănătate a veteranilor după reîntoarcerea lor din zone endemice de boli infecţioase. Cu ocazia epidemiei de poliomielită secundară folosirii vaccinului antipoliomielitic inactivat (aşa-numitul „incident Cutter"), eveniment considerat la acea dată un dezastru naţional, supravegherea a fost folosită deosebit de intens. În 1957, a fost pusă sub supraveghere pandemia de gripă asiatică; acest program de supraveghere a permis ulterior recomandarea formulei antigenice optime producătorilor vaccinului antigripal. Alte boli intrate sub regim de supraveghere în SUA sunt salmonelozele şi hepatitele acute virale la începutul anilor '60. Langmuir (1963) introduce şi defineşte noţiunea şi activitatea de supraveghere la C.D.C. în conceptul actual. C.D.C publică rezultatele supravegherii a peste 49 de boli, din care majoritatea sunt cu regim de raportare săptămânală, în *Morbidity and Mortality Weekly Report* (*MMWR*), accesibil şi pe internet (http://www.cdc.org).

În 1988, Institutul de Medicină al SUA a definit cele *trei funcţii esenţiale ale supravegherii*: evaluarea sănătăţii comunităţilor; dezvoltarea politicii de sănătate pe baza „diagnosticului comunitar" şi prognoza stării sănătăţii publice; documentarea furnizării de servicii sanitare necesare, supravegherea fiind o modalitate de măsurare a impactului programelor.

OMS introduce termenul de supraveghere epidemiologică în 1948, ca urmare a iniţiativei şi experienţei naţionale a lui Karél Raška, pentru a defini activitatea centrelor pentru gripă. Începând din anii '50, supravegherea s-a aplicat tot mai larg în domeniul bolilor acute infecţioase, fie ca răspuns la necesităţi naţionale (de exemplu, evaluarea amplorii problemei, informarea autorităţilor competente sau responsabile de aplicarea măsurilor de control, evaluarea eficienţei acestor măsuri etc.), fie consecutiv problemelor create de marile epidemii. OMS codifică supravegherea, în 1968, pe baze globale. La OMS există unitatea de supraveghere Epidemiologică a Bolilor Transmisibile (30). În mod curent, patru boli sunt sub supraveghere internaţională permanentă: holera, ciuma şi febra galbenă (variola a trecut în istoria medicinei), cărora li s-a adăugat SIDA din 1981, raportată internaţional de majoritatea ţărilor lumii.

Utilizarea supravegherii epidemiologice ca metodă de lucru în medicină s-a extins la multe alte probleme de sănătate cum sunt imunizările, bolile cronice (boli maligne, boli cardio-vasculare, boli de nutriţie etc.), riscurile ambientale şi ocupaţionale, obiceiurile şi deprinderile cu influenţe asupra sănătăţii, accidentele, asigurarea asistenţei sănătăţii, tehnologiile medicale cu rol preventiv, distribuţia produselor biologice ş.a. Majoritatea ţărilor lumii au programe naţionale de supraveghere a unor boli. Definiţia prescurtată a conceptului de supraveghere este „informaţie pentru acţiune" sugerând aspectul pragmatic, concret, realist al conceptului de supraveghere.

Supravegherea ca metodă generală

Etapele supravegherii epidemiologice sunt: culegerea, prelucrarea şi interpretarea datelor, urmate de difuzarea concluziilor. *Domeniile de utilizare* pot fi foarte diferite, dar în mod generic, prin supravegherea bolilor transmisibile, se urmăresc tendinţele evoluţiei bolii funcţie de timp, loc şi persoană (18, 26, 27). Supravegherea epidemiologică asigură *cunoaşterea aprofundată a unor probleme de sănătate* prin: stabilirea istoriei naturale a unei boli, inclusiv descrierea apariţiei acesteia funcţie de timp, loc şi persoană, pentru a decela modificări bruşte în apariţia şi distribuţia bolii supravegheate; descrierea modului de manifestare populaţională a procesului epidemiologic al bolii respective; identificarea unor modificări suferite de organismul gazdă (de exemplu, comportamente cu risc) sau de un agent etiologic (de exemplu, rezistenţa la antibiotice, chimioterapice, decontaminante etc.); modificări în practica

asistenţei stării de sănătate prin adoptarea unor măsuri noi de profilaxie şi/sau control al unor îmbolnăviri (de exemplu, purtarea mănuşilor de cauciuc în timpul executării manoperelor parenterale). Supravegherea permite *realizarea legăturii dintre cunoaşterea epidemiologică a stării de sănătate a populaţiei şi intervenţia de sănătate publică* prin: stabilirea şi ierarhizarea priorităţilor bugetare în soluţionarea unei probleme de sănătate; stabilirea unor măsuri de prevenire şi/sau control (chimioterapie sau/şi chimioprofilaxie, intervenţii asupra infrastructurii, alocarea de resurse, formarea de personal etc.); evaluarea unei strategii noi de prevenire şi control; prognozarea viitorului mod de apariţie şi a tendinţelor evoluţiei populaţionale a unei boli în scopul anticipării cerinţelor viitoare ale serviciilor de sănătate (18, 27). *Alte obiective posibile ale supravegherii* se referă la: verificarea pe plan ştiinţific a unor ipoteze cauzale sau demonstrarea necesităţii executării unor studii şi/sau obţinerii unor date suplimentare în acest scop; depozitarea arhivistică a datelor privind manifestarea populaţională a unei boli, cunoaşterea tendinţelor de evoluţie a factorilor de risc pentru sănătatea publică (21, 22). Supravegherea globală a factorilor de risc este considerată ca fiind o acţiune de perspectivă din mai multe motive: factorii de risc intervin în determinismul bolilor infecţioase şi cronice în acelaşi timp; cunoaşterea acestora facilitează mai buna cunoaştere şi evaluare a măsurilor de prevenţie şi control al îmbolnăvirilor şi a strategiilor de promovare a sănătăţii; factorii de risc pot fi transferaţi dintr-o ţară în alta, la fel ca în bolile infecţioase: obiceiuri culinare, practici igienice, comportament etc.

Globalizarea comercială şi informaţională o antrenează şi pe cea a factorilor de risc, ca de exemplu invazia pieţelor asiatice de către alimentele vestice, extinderea sistemului comercial şi de reclamă al tutunului dinspre ţările dezvoltate spre cele subdezvoltate. OMS dezvoltă o strategie globală de supraveghere a factorilor de risc pentru a asigura culegerea standardizată a datelor şi capacitatea ţărilor de a asigura supravegherea factorilor de risc.

Cu alte cuvinte, supravegherea epidemiologică poate fi folosită pentru descrierea şi supravegherea fenomenelor de sănătate, pentru stabilirea priorităţilor în domeniul sănătăţii comunitare, ca şi pentru planificarea, aplicarea şi evaluarea programelor şi intervenţiilor de sănătate publică. Cei implicaţi în realizarea supravegherii urmează a fi incluşi într-un circuit informaţional al datelor necesare şi utile supravegherii: populaţie → reţea de asistenţă a sănătăţii → instituţia care realizează supravegherea → populaţie. Feedback-ul informaţional trebuie să ajungă la toţi componenţii acestui circuit, dar şi alte persoane, organizaţii sau autorităţi trebuie să aibă acces la aceste date (17, 18). Deşi cercetarea nu constituie o componentă esenţială a supravegherii, aceasta din urmă poate facilita cercetarea (27). Riscul terorismului biologic şi al războiului biologic creşte în contextul în care microorganismele ce pot deveni armă biologică sunt tot mai multe, costurile lor de producţie scad şi există grupuri teroriste doritoare a le folosi. Consolidarea activităţilor de supraveghere a bolilor transmisibile noi presupune şi capacitatea de a diferenţia izbucnirile epidemice apărute natural de cele intenţionate. Pentru factorul intenţional se analizează câteva criterii: proporţia personalului combatant cu risc de infecţie, aspectele temporale ale debutului focarului, numărul cazurilor, tabloul clinic, tulpina sau varianta de agent etiologic, impactul economic, localizarea geografică, morbiditatea/mortalitatea, spectrul de antibioticorezistenţă, sezonalitatea, potenţialul zoonotic, infecţiozitatea/toxicitatea reziduală, potenţialul terapeutic/prevenţional, modalitatea de transmitere/expunere, condiţiile meteo-climatice, perioada de incubaţie, concurenţa cu activităţile beligerante ale adversarilor potenţiali (27).

Supravegherea epidemiologică nu se limitează la problemele de sănătate publică pentru care există mijloace eficiente de intervenţie. Necesitatea supravegherii este cel puţin egală în problemele de sănătate mai puţin cunoscute sau mai puţin controlate.

Caracteristicile sistemului de supraveghere (17, 18) sunt: *simplitatea*, care implică conceperea şi folosirea unor formulare uşor de completat, proceduri nerestrictive, programe de calculator „prietenoase", uşor de folosit, posibilitatea de a putea menţine culegerea datelor la un nivel minim necesar etc.; *sensibilitatea* sistemului de supraveghere reflectă măsura în care poate identifica toate evenimentele de sănătate în populaţia ţintă; este acceptabilă o sensibilitate scăzută dacă ea este menţinută constantă pe toată durata supravegherii şi evenimentele decelate sunt reprezentative; impactul unei probleme de sănătate poate fi evaluat numai folosind un sistem foarte sensibil; *credibilitatea* informaţiilor descriptive personale – cum ar fi caracteristicile demografice, tipul clinic de boală, expunerea potenţială – culese prin completarea formularelor folosite pentru culegerea lor; *flexibilitatea* sistemului reflectă posibilităţile de a-l modifica „din mers" pentru a decela noi probleme sau aspecte, de a-l adapta oricând la standardele de moment ale diagnosticului sau asistenţei medicale; *acceptabilitatea* reflectă măsura în care participanţii la un sistem de supraveghere îl acceptă, fiind convinşi de sistem şi de utilitatea sa; *promptitudinea* se referă la programarea în timp util a supravegherii pe întregul ciclu al fluxului informaţional, de la culegerea până la diseminarea informaţiilor; este o necesitate impusă de caracterul de urgenţă al problemei şi de tipurile de intervenţie necesare şi disponibile; *reprezentativitatea* denotă măsura în care evenimentele decelate prin sistemul de supraveghere se referă la persoane ce au caracteristica de interes în populaţia ţintă, justificând şi atrăgând resurse pentru supraveghere; *valoarea predictivă pozitivă* înseamnă că sistemul de supraveghere a permis depistarea unei persoane ca având starea de sănătate supravegheată, acea persoană trebuie să prezinte respectiva stare de sănătate cu foarte mare probabilitate şi în momentul actual; cu alte cuvinte, este vorba despre măsura în care cazurile raportate sunt cazuri reale, iar schimbările măsurate prin supraveghere reflectă real evenimente din comunitate. Sistemele de supraveghere constau în reţele de persoane şi activităţi care, la diferite niveluri, întreţin funcţionalitatea procesului, de regulă în cadrul unor instituţii publice ce au sarcina de a ghida prevenţia şi controlul bolilor transmisibile (18).

Elementele unui sistem de supraveghere (18) sunt: definiţia de caz; populaţia sub supraveghere; ciclul supravegherii; confidenţialitatea; atragerea participanţilor la supraveghere. *Calitatea raportării* depinde de motivaţia celor care o realizează. În afara obligaţiei legale, cea mai puternică motivaţie a raportării de

calitate pare a fi includerea raportorilor în echipa nominalizată să realizeze supravegherea. O altă motivare derivă din conştiinţa importanţei şi utilităţii raportării datelor pentru crearea şi aplicarea unor viitoare programe eficiente de prevenire şi/sau control menite să scadă frecvenţa bolii supravegheate. Raportarea poate fi stimulată de prezenţa efectivă a medicului epidemiolog cu rol de consultant tehnic disponibil la nevoie. Includerea datelor raportate în sinteze clinico-terapeutice puse la dispoziţia practicienilor constituie, de asemenea, un motiv puternic stimulator în raportarea datelor respective. Oferirea unor medicamente utile în tratamentul bolii raportate sau a unor recompense materiale sau a publicităţii ştiinţifice celor care raportează date utile programului de supraveghere poate avea efect motivant, dar poate crea şi riscul unei supraraportări fără acoperire reală (17). Raportarea (ca şi întregul program de supraveghere) poate intra sub unele influenţe negative exercitate de un sistem de supraveghere prea complex sau complicat, cronofag, sau produse de situaţiile în care raportarea antrenează publicitate negativă pacientului, medicului, spitalului sau comunităţii. Aşa se explică de ce unele ţări sunt reticente în a raporta anumite boli care le-ar afecta turismul sau comerţul (17). Raportarea datelor necesare funcţionării unui sistem de supraveghere este cu atât mai uşor de realizat cu cât modalităţile prin care se realizează sunt mai simple şi compatibile cu un sistem de supraveghere eficient şi sensibil. Esenţial este ca datele solicitate să răspundă necesităţilor şi aşteptărilor din partea supravegherii şi să aducă informaţii adecvate realizării unui program logic şi practic de profilaxie şi control al bolii supravegheate.

Definiţia de caz. Instituirea unui sistem de supraveghere trebuie să se bazeze pe o definiţie de caz clară, completă, exactă şi coerentă, făcută public, cunoscută cât mai larg în cadrul programului de supraveghere – tuturor celor care pot avea tangenţă cu desfăşurarea sa, inclusiv populaţiei generale. Definiţia de caz utilă se cere a fi simplă, uşor de înţeles, fără a include elemente clinice şi/sau paraclinice şi/sau de laborator greu de respectat din cauza complexităţii ori preţului de cost sau greu acceptabile din partea pacientului. Definiţia de caz poate varia funcţie de informaţiile necesare, de metodele de culegere sau de raportare a datelor, de gradul de instruire al personalului. Pentru bolile cu latenţă lungă sau cu evoluţie cronică, dezvoltarea unei definiţii de caz poate fi mai complicată. Etapa iniţială obligatorie este stabilirea de comun acord a fazei de istorie naturală în care se va monitoriza boala – asimptomatică, manifestă precoce, manifestă tardivă, deces (18). Definiţia de caz poate fi rigidă, chiar dacă este mai puţin specifică. În cazuri individuale, definiţia de caz trebuie să fie mai ales sensibilă, chiar dacă aceasta va fi în dauna specificităţii, pentru că în acest fel se încurajează raportarea; ulterior se pune accentul pe specificitate, pe măsură ce sistemul de supraveghere se consolidează (27). Trebuie precizat de la început dacă se vor raporta numai cazurile confirmate pe baza definiţiei de caz a bolii sau se raportează şi cazurile suspecte de boală care trebuie şi ele să fie cât mai bine definite de la începutul aplicării supravegherii. Definiţia supravegherii foloseşte un set limitat de criterii exclusiviste „da-nu" care poate fi rapid aplicat într-o diversitate de situaţii, pe când clinicienii adaugă la astfel de criterii înţelegerea lor subiectivă asupra pacientului. De aici pot surveni unele confuzii când definiţii clasic folosite în supraveghere se folosesc în alte scopuri, cum ar fi eligibilitatea pentru rambursarea asigurării sau pentru programele de tratament (18).

Populaţia sub supraveghere. Toate sistemele de supraveghere sunt îndreptate asupra anumitor populaţii, care pot varia. Uneori, sistemele de supraveghere urmăresc identificarea tuturor evenimentelor specifice de sănătate care apar în cadrul unei populaţii dintr-o anumită zonă geografică bine definită sau dintr-un eşantion reprezentativ al unor astfel de evenimente (*sistem de supraveghere bazat pe populaţie*). Alteori, pot fi selectate locurile ţintă din cadrul unei zone geografice mai largi, fiind mai convenabile pentru efectuarea supravegherii, pe baza unei evaluări *a priori* a reprezentativităţii lor şi a dorinţei localnicilor de a participa la sistemul de supraveghere (*eşantionare prin comoditate*).

Sistemele de supraveghere bazate pe populaţie includ sistemele de raportare a bolilor cu declarare obligatorie, care necesită furnizori de sănătate pentru a raporta cazurile către autorităţile sanitare, precum şi sisteme bazate pe folosirea indicatorilor statistici sanitari, cum se întâmplă în ţările dezvoltate unde se înregistrează practic toate naşterile şi decesele şi se oferă informaţii asupra cauzelor de deces. Alte sisteme de acest tip depind de studii concepute pentru a selecta un eşantion de instituţii sau subiecţi cu caracter reprezentativ. Astfel de observaţii pot fi folosite pentru supravegherea naţională a unei game largi de îmbolnăviri şi se produc suficient de frecvent şi dispersat geografic pentru a fi demne de inclus în datele studiului. În pofida dorinţei sistemelor de supraveghere de a include toate evenimentele sau indivizii, ori măcar o parte reprezentativă a lor din populaţie, acest lucru adeseori nu este realizabil. Din dorinţa de a identifica un grup de participanţi suficient de interesaţi, doritori şi capabili de a participa la acţiune, unele sisteme de supraveghere se concentrează asupra unor locuri selectate nerandomizat, adesea cu intenţia de a include un amestec de participanţi care reprezintă diferite segmente ale populaţiei ţintă. În astfel de cazuri, populaţia actualmente sub supraveghere poate fi grupul de populaţie ce beneficiază de asistenţă sanitară din partea anumitor unităţi de profil, persoane locuind în anumite localităţi sau muncind în anumite fabrici etc. (18).

Sursele datelor. Succesul sistemelor de supraveghere depinde de relaţiile de colaborare efectivă şi de utilitate a informaţiilor pe care le produc. Culegerea datelor trebuie să fie sistematică, regulată, uniformă şi – mai ales în bolile transmisibile – ţintită şi relevantă (27). Cea mai convingătoare atragere o exercită retrocomunicarea informaţiei către cei care au oferit-o („feedback informaţional") – prin rapoarte, seminarii sau chiar date neprelucrate pe care participanţii urmează să le analizeze singuri, demonstrând modul util în care datele de supraveghere pot servi la ameliorarea practică a serviciilor de sănătate sau la edificarea politicilor de sănătate. Participanţii pot fi atraşi şi prin mijloace mai directe, cu acţiune mai imediată, cum ar fi plata *per* caz raportat. Sistemul este indezirabil ca sistem de rutină, fiind scump şi excluzând spiritul de cooperare voluntară

bazat pe interesul reciproc pentru sănătatea publică. În situaţii limită însă (boli rare sau pe cale de eradicare) poate deveni eficient (de exemplu, eradicarea variolei). În fine, pot exista modalităţi legale de convingere pentru participarea la supraveghere. Raportarea cazurilor de boală poate fi obligaţie de serviciu pentru sistemul sanitar (medici, spitale, laboratoare). Este o variantă care poate crea adversităţi între reţeaua sanitară şi cei a căror cooperare pe termen lung este necesară (de exemplu, raportarea infecţiilor nosocomiale de către secţiile de chirurgie sau ATI). De asemenea, trebuie avut în vedere că nerespectarea acestui statut de către furnizorii de sănătate – prin neraportarea cazurilor – poate duce la persistenţa transmiterii bolii (18).

OMS enumeră principalele **surse de date** necesare sau utile pentru realizarea supravegherii. **Datele de mortalitate**, care reprezintă cel mai vechi tip de raportare a datelor despre îmbolnăviri, au avantajul de a fi oficial cerute şi a fi printre cele mai complete în majoritatea ţărilor. Astfel de date pot fi extrase din evidenţele serviciilor de stare civilă, de medicină legală, de evidenţa populaţiei, ale cimitirelor şi oficiilor de cult, din informaţii de la populaţie etc. Moartea reprezintă pentru epidemiolog expresia finală a unei stări de sănătate necorespunzătoare. Certificatul de deces este un document oficial de importanţă extraordinară. Precizarea cauzei decesului poate fi influenţată de nivelul de cunoştinţe profesionale medicale, interesele medicale, percepţii, filozofii. Deficienţele apar din pricina carenţelor de diagnostic (corectitudine, înregistrare, raportare) sau în urma situaţiilor în care decesul are cauze multiple neierarhizate în ordinea importanţei medicale. Adesea datele de mortalitate sunt sistematizate şi publicate cu întârziere (săptămâni, luni). Mortalitatea reflectă incidenţa bolilor care au fatalitate crescută: rabia şi alte encefalite, SIDA, febra de Lassa, unele febre hemoragice ş.a. Datele de mortalitate nu sunt utile în estimarea frecvenţei de apariţie a bolilor cu fatalitate scăzută. Un exemplu ilustrativ privind utilitatea datelor de mortalitate în supravegherea evoluţiei populaţionale a unei boli infecţioase este cel al mortalităţii prin pneumonie şi gripă în sezonul preepidemic şi epidemic. Când dispunem doar de datele de mortalitate pentru o anumită boală ca unică sursă de date necesare supravegherii, se poate estima morbiditatea cu aproximaţie cunoscând indicele de fatalitate al bolii în cauză (23). **Fertilitatea** este reflectată de certificatele de naştere. Ajută la aprecieri privind indicii de graviditate, malformaţii, mortalitatea perinatală, neonatală şi infantilă. **Datele de morbiditate** constituie responsabilitatea principală a medicului fiecărui pacient şi ele pot proveni din: raportările oficiale asupra stărilor de sănătate, conform reglementărilor în vigoare în majoritatea ţărilor lumii; date de laborator (multe incluse în raportările obligatorii ale bolilor); evidenţele spitaliceşti (de exemplu, pentru supravegherea unor infecţii dobândite comunitar sau a unor infecţii nosocomiale, malformaţii, accidente, urgenţe produse de efectele secundare ale unor medicamente etc.); evidenţe medicale primare; evidenţe speciale existente (de exemplu, registrul de cancer, registrele de efecte medicamentoase secundare, evidenţa bolilor profesionale etc.). Folosirea în supraveghere a datelor de morbiditate are o serie de avantaje: datele provin din sursă autorizată (medicală), uneori diagnosticul este confirmat şi prin laborator, de regulă există un sistem oficial de înregistrare şi raportare a datelor care are o funcţionalitate promptă şi simplă. Există şi dezavantaje: lipsa înregistrării şi raportării obligatorii a unor boli infecţioase (mai ales virale), subraportarea cazurilor din motive de ordin funcţional (motivaţie redusă, probleme secretariale, timp insuficient), incertitudinea diagnosticului bolii infecţioase (mai ales în lipsa datelor de laborator), variabilitatea eficienţei raportării – întotdeauna mai crescută în timpul epidemiilor (cel mai ilustrativ exemplu – variola) (17, 23). Meticulozitatea cu care se face raportarea cazurilor trebuie corelată cu incidenţa bolii supravegheate. În privinţa bolilor rare sau care de regulă lipsesc dintr-o regiune, se impune o raportare a tuturor cazurilor. În privinţa bolilor comune nu este esenţială raportarea a 100% din cazuri, deoarece eficienţa sistemului de supraveghere nu va fi afectată semnificativ de subraportarea cazurilor acestor tipuri de boli. Modificările în tendinţa evoluţiei populaţionale a bolii vor reflecta realitatea evoluţiei sale naturale, nu variaţiile sistemului de supraveghere. Aceasta cu condiţia să nu se schimbe metodele de obţinere a datelor folosite în supravegherea acelei boli la un moment dat şi pentru o anumită perioadă de timp, iar datele culese să reprezinte un eşantion reprezentativ al cazurilor apărute. Orice schimbare a metodologiei de culegere a datelor şi/sau a metodologiei de raportare a datelor referitoare la incidenţa apariţiei bolii poate duce la interpretări eronate ale tendinţelor evoluţiei incidenţei bolii.

Raportarea unor epidemii. Cele mai bune raportări sunt cele din izbucniri epidemice de grup, cazurile individuale scăpând adesea raportării. Chiar şi în contextul epidemiilor, cazurile uşoare, atipice şi subclinice riscă să fie pierdute pentru statistică. Există situaţii în care epidemiile recunoscute la nivel naţional nu sunt raportate internaţional de teama consecinţelor socio-economice complexe secundare acestei situaţii (afectarea turismului, comerţului etc.). **Raportarea unor date de laborator.** Identificarea agentului etiologic al unui caz de boală infecţioasă prin metode diagnostice de laborator este – teoretic – obligatorie, eventual cu excepţia acelor entităţi clinico-epidemiologice extrem de caracteristice (rujeolă, varicelă, scarlatină etc.). Pe lângă identificarea agentului cauzal, laboratorul poate furniza date caracteristice microorganismului respectiv (chimiosensibilitate, caracteristici antigenice, serotipare, genotipare, fenotipare). Diagnosticul serologic poate aduce – indirect – date utile pentru diagnosticul exact al bolii, dar are dezavantajul duratei impuse de obţinerea şi analizarea a două probe-perechi de seruri de la bolnav recoltate la interval de una-două săptămâni. Diagnosticul de laborator necesită personal special calificat şi resurse materiale (tehnice şi financiare) adecvate, mijloace de protecţie specifice în laboratoare, apă de calitate, sistem corespunzător de refrigerare a probelor, posibilităţi de sterilizare specifice. Colaborarea strânsă şi continuă dintre epidemiolog şi microbiolog este esenţială în supravegherea bolilor infecţioase, ca şi în investigarea şi controlul focarelor sau epidemiilor ori în utilizarea vaccinurilor. Diagnosticul de laborator are o importanţă primordială atât în supravegherea pe plan naţional, cât şi la scară internaţională (26). **Rapoartele asupra investigării unor cazuri individuale (anchete epidemiologice)** se folosesc în cazul apariţiei unei boli semnificative ca problemă de sănătate publică într-un

loc în care boala nu a existat anterior, în supravegherea bolilor rare, a cazurilor particulare ale unor boli comune, a bolilor deosebit de periculoase epidemiologic şi care impun depistare rapidă şi precoce pentru intervenţie oportună, precum şi a persoanelor care vin din zone endemice. **Rapoartele asupra investigaţiilor în focar.** Investigaţiile în focare se impun în orice izbucnire epidemică, coerent corelate cu boala respectivă. Echipa de investigatori trebuie să includă cel puţin un epidemiolog şi un microbiolog, dispunând de mijloacele tehnice necesare recoltării şi transportării corecte a probelor diagnostice, cooperarea dintre cele două specialităţi fiind *sine qua non* pentru un raport corect şi complet asupra focarului. **Studiile speciale** care oferă date despre prevalenţa unei boli (de exemplu, internările în spitale şi foile de observaţie clinică a bolnavilor din spitale, studii serologice, studii privind profilul stării de sănătate al unei colectivităţi etc.).

Supravegherea unor indicatori ai bolii acumulează informaţiile asupra unor *animale surse de agent patogen* sau a unor *vectori*, importante în supravegherea zoonozelor active şi pasive, facilitând decizia diagnostică, preventională sau terapeutică. Supravegherea acestui fel de boli transmisibile impune realizarea unor echipe complexe (epidemiolog, veterinar, entomolog). La acestea se asociază **datele demografice şi de absenteism** cu referire la sex, vârstă, profesiune, domiciliu, standard economico-socio-cultural şi alte date utile în cunoaşterea mai bună a bolii. Incidenţa cazurilor poate fi exprimată doar când se cunoaşte corect populaţia la risc de a face boala (numitorul) şi din care provin cazurile identificate (numărătorul). În folosirea absenteismului ca indicator în supravegherea unei boli, trebuie ţinut seama de vârsta specifică la care apare boala şi de structura acelei populaţii pe grupe de vârstă. Dacă sistemul de asigurări de sănătate este funcţional, datele privind absenteismul pot fi obţinute şi de aici. Sunt, de asemenea necesare **datele de mediu** care au importanţă, mai ales, în cazul bolilor a căror apariţie se corelează cu variaţii calitative şi/sau cantitative ale unor factori de mediu. Aici se includ standardul sanitar, calitatea apei şi hranei, locuinţa, prezenţa artropodelor vectoare etc. **Consumul de produse terapeutice sau profilactice** (medicamente, vaccinuri etc.) trebuie cunoscut, datele respective având semnificaţii complexe în ceea ce priveşte monitorizarea apariţiei bolii: aprecierea gradului de acoperire imunoprofilactică a populaţiei din zonă, creşterea frecvenţei cazurilor care se autotratează la domiciliu înainte de creşterea morbidităţii raportate de unităţile medicale. **Informaţiile furnizate de presă** pot fi adesea primele care atrag atenţia asupra unei izbucniri epidemice. Mijloacele de informare populaţională pot juca un rol important în atragerea atenţiei populaţiei asupra epidemiei izbucnite, mărind şansele raportării unor cazuri care altfel ar rămâne neraportate şi neînregistrate.

Corelarea documentelor legate de viaţa unei persoane. Asamblarea diferitelor documente medicale referitoare la viaţa unui individ (naştere, mariaj, divorţ, deces) poate duce la realizarea unui tablou complet şi complex asupra stării sale de sănătate, a dinamicii ei şi a factorilor care au influenţat-o. Rezumatul datelor indivizilor dintr-o populaţie este un tabel statistic ce reflectă aceleaşi aspecte la nivel populaţional. Pentru toate acestea este necesară o metodologie unitară pentru identificarea fiecărui individ chiar dacă îşi schimbă numele, pentru abstractizarea şi depozitarea informaţiilor, precum şi o tehnică de înregistrare fără greşeli şi pentru mult timp a informaţiilor acumulate.

Culegerea şi raportarea datelor necesare supravegherii. Calitatea unui program de supraveghere depinde direct de calitatea datelor culese în acest scop. O cerinţă universal valabilă este cea a asigurării confidenţialităţii datelor cu caracter de identificare personală raportate, indiferent cine face raportarea lor (medic, asistentă, administrator de spital etc.). În acest sens se instituie limitarea accesului la date individuale delicate, închiderea sigură a încăperilor şi dosarelor în care sunt păstrate datele, folosirea sistemelor de securitate adecvate pentru sistemele computerizate. Există diferite tipuri de supraveghere, deosebite după diverse criterii: metoda raportării datelor, criteriile de iniţiere a raportării, sediul populaţiei supravegheate, scopul activităţii. Supravegherea este foarte uşor de realizat în cazul unor situaţii acute (epidemii active), folosind aşa-numitul *sistem activ* de culegere a datelor prin obţinerea activă a informaţiilor (de exemplu, prin vizitarea regulată a subiecţilor, apeluri telefonice etc.) (18, 27). Este un sistem operativ, simplu, acceptabil şi sensibil. Un astfel de sistem poate contribui la îmbunătăţirea şanselor de a obţine date necesare supravegherii. Supravegherea activă poate fi parte componentă a sistemului supravegherii de rutină a bolilor infecţioase sau parte a unui sistem de supraveghere instituit în mod special pentru o anumită boală în cursul unei izbucniri epidemice a acesteia. Valoarea predictivă a supravegherii active poate fi slabă din cauza calităţii diagnosticului stabilit în focar şi a supraraportării (17). Culegerea datelor în practică este cel mai frecvent realizată printr-un **sistem pasiv** de supraveghere, care presupune lipsa contactului direct cu sursa de informaţii şi se bazează pe raportările de rutină efectuate de reţeaua de servicii de sănătate asupra unor boli supuse regimului de anunţare, înregistrare şi declarare obligatorie – nominală sau numerică periodică. *Sistemul pasiv* de culegere a datelor poate deveni uneori *activ*, la cererea unor niveluri organizatorice superioare interesate în supraveghere (DSP, ISP, MSF etc.). În unele situaţii se preiau date culese de medici desemnaţi special să ia parte la *studii santinelă* iniţiate pentru mai buna cunoaştere a anumitor probleme de sănătate comunitară. Astfel de studii se fac pe eşantioane omogene de populaţie, bine precizate şi în zone anume alese. Raportarea prin santinele poate fi activă sau pasivă, cu frecvenţă a raportării bine precizată de la început. Medicii santinele pot fi selecţionaţi dintre medicii din asistenţa primară sau dintre medicii specialişti care au şansa majoră de a întâlni cazurile de boală supusă supravegherii (17, 27). Sunt folosite mai ales în studiul unor boli rare asociate unei expuneri specifice care ar putea afecta starea de sănătate a mai multor persoane în timp. Aceste situaţii se numesc *evenimente santinelă* deoarece ele prevestesc probleme mai ample de sănătate publică, care vor impune ulterior investigare şi intervenţie (18). Este cazul santinelelor folosite în supravegherea gripei în sezon preepidemic, a infecţiei cu HIV şi virusul hepatici C, a encefalopatiei bovine spongiforme, a infecţiei cu *E.coli* O 157 ş.a. (10). Este posibilă *utilizarea secundară* a unor date cu conţinut medical,

culese inițial pentru alte scopuri. Este o alternativă de supraveghere utilizabilă numai la nivel populațional, deoarece datele sunt de regulă anonime. Metoda poate fi utilă mai ales pentru încercările de elaborare a unor programe de intervenție pe termen lung, dar există riscul unui conținut medical nesemnificativ în aceste date adunate *per primam* pentru a obține relații în alte domenii.

Calitatea datelor obținute în supravegherea epidemiologică poate fi înaltă și se poate asigura prin chestionare corecte, antrenarea anchetatorilor, folosirea unor tehnici computerizate, verificarea meticuloasă a datelor. Caracterul oportun, reprezentativ, complet, semnificativ (important) și corect al datelor este o trăsătură esențială pentru asigurarea calității adecvate a datelor folosite în supraveghere (27). Studiile epidemiologice pot folosi în supraveghere fie interviuri completate ca formular și expediate prin poștă, fie interviurile luate direct, *face-to-face*, de personal antrenat. Ambele sunt alternative tentante, ultimele fiind mult mai scumpe. Persoanele cu studii sub nivel primar necesită atenție deosebită la luarea interviului, nivelul lor de înțelegere a problemelor și întrebărilor fiind mai scăzut. De regulă, studiile de acest fel nu primesc răspuns tocmai de la păturile cu cele mai mari probleme de sănătate din populație (săraci, needucați, vârstnici). Cei care răspund cel mai bine interviurilor sunt „sănătoșii îngrijorați". Succesul unor astfel de studii de supraveghere depinde de interesul subiectului supravegheat/cercetat, respectarea confidențialității, buna reputație a organizațiilor responsabile de efectuarea studiilor, aprobarea din partea instituțiilor oficiale, folosirea unei corespondențe prealabile interviului în cazul interviului direct, contacte repetate (cel mult trei), intervievatori bine antrenați, chestionare interesante (28).

Administrarea documentelor cu înregistrarea datelor culese astfel încât acestea să poată fi identificate, sortate, regăsite și verificate oricând cu ușurință. Documentele trebuie să fie completate corect, să fie confidențiale (identificare prin număr de înregistrare în loc de nume). La fel, *prezentarea finală a datelor culese* trebuie să fie de o calitate deosebită (de exemplu, suma cifrelor din tabele trebuie să fie aceeași pe orizontală și pe verticală) și, în final, să se asigure *arhivarea datelor*, care este necesară pentru a putea reveni oricând asupra unor date deja prelucrate și prezentate, indiferent de motivul revenirii.

Analizarea datelor culese prin supravegherea unei boli trebuie ordonată, corelată și revăzută periodic, cu o complexitate metodologică corelată cu necesitățile programului de supraveghere, modul de folosire a datelor, precum și timpul, resursele umane și tehnice disponibile. Analiza datelor de supraveghere este, în general, descriptivă și directă, folosind tehnici epidemiologice standard și trebuie făcută ținând seama de caracteristicile de *timp*, *loc* și *persoană*. Factorul **timp** presupune *analiza temporală* a datelor de supraveghere și impune compararea lor cu perioade similare din trecut. Unul dintre rolurile fundamentale ale supravegherii este de a depista variații temporale neobișnuite în apariția unei boli. Aceasta impune ca valorile „liniei de bază" sau „așteptate" să fie stabilite pe baza tendințelor anterioare. De asemenea, trebuie stabilite anumite criterii pentru a determina când incidența observată diferă suficient de nivelurile acceptabile pentru a i se acorda o atenție aparte. În analiza tendințelor, adesea trebuie hotărât dacă examinarea lor se face pe baza datei când evenimentele au apărut ori au fost diagnosticate sau pe baza datei când ele au fost raportate. Folosind data raportării este mai ușor, dar intervin deficiențele în raportare. Folosirea datei diagnosticului asigură o mai exactă măsurare a momentului apariției bolii. Există și riscul ca analiza pe baza datei diagnosticului să ducă la subestimarea incidenței în intervalele de timp mai recente dacă există un mare decalaj între diagnosticarea și declararea cazurilor (18, 27). În acest context, al factorului temporal, trebuie luate în considerare cele patru *tendințe de referință* ce pot fi întâlnite la oricare stare de sănătate supusă supravegherii: *tendința (trend) seculară (istorică)* se referă la tendința de manifestare populațională a bolii de-a lungul unei perioade îndelungate de timp (decenii, secole); *tendința de evoluție ascendentă* sau *descendentă* a unei boli transmisibile poate fi rezultatul imunității specifice și nespecifice și al modificării standardului igienic al populației (de exemplu, difteria, tuberculoza). *Periodicitatea* reflectă variațiile temporale la intervale de mai mulți ani în cadrul tendinței seculare și reflectă variații ale imunității populaționale față de agentul etiologic (indiferent dacă este vorba despre imunitatea câștigată natural sau postvaccinal sau de variații antigenice ale agentului cauzal). *Variația anuală* sau *sezonalitatea* derivă din particularități ale contactelor persoanelor susceptibile cu izvorul sau rezervorul de agent infecțios sau ale rezistenței microorganismului cauzal la factorii de mediu. *Izbucnirile epidemice* pot fi uneori descoperite prin analiza datelor de supraveghere a unei boli, mai ales când cazurile sunt dispersate în populație sau în regiune (17, 18, 27). Detalii sunt prezentate la capitolul despre formele de manifestare populațională ale proceselor epidemiologice. Factorul **loc** presupune localizarea sursei sau localizarea cazurilor – fie în momentul contractării infecției, fie în momentul debutului clinic al bolii. Măsurile de control asupra bolii, orientate de datele privind localizarea sursei sau rezervorului de agent cauzal, pot eșua aparent dacă există surse multiple care nu sunt cunoscute și/sau neutralizate integral (17). Trebuie decis de la început dacă analiza se va baza pe locul unde au apărut evenimentele sau pe locul unde domiciliază cazurile (funcție de caracteristicile bolii supravegheate, ambele alternative pot fi, fiecare la rândul său, importante). Diferențierea este importantă mai ales ținând seama de traficul internațional actual de călători. Acest criteriu este important și pentru că datele de recensământ sunt frecvent folosite la calcularea incidenței, ele fiind bazate pe locul rezidenței. Este mai ușor de folosit locul de debut al bolii decât cel de domiciliu, pentru că în ultima situație este necesară excluderea din calcul a non-rezidenților și includerea în calcul a evenimentelor apărute la rezidenți pe când se aflau în afara ariei de domiciliu (18, 27). Factorul **persoană** se referă la analiza în funcție de sex, vârstă, naționalitate, rasă, nivel al imunității, profesie, ocupație, stil de viață, comportament, obiceiuri, standard socio-economic și cultural, antecedente turistice etc.

Raportarea datelor. Oricine din sistemul sanitar, luând cunoștință de existența unui caz de boală transmisibilă sau o suspiciune a unei astfel de îmbolnăviri,

este obligat să raporteze de urgenţă autorităţilor sanitare cazul sau cazurile respective, conform prevederilor legale privitoare la acest aspect. Scopul raportării cazurilor este cel de a oferi informaţiile necesare în mod oportun pentru a se declanşa investigaţii adecvate şi măsuri eficiente de control de către autorităţile sanitare din zonă (20). Schema funcţională a sistemelor operaţionale de raportare este unică, indiferent de particularităţile legislative locale existente. În general, rapoartele de supraveghere trebuie adaptate intelectual destinatarilor. În cazul particular al bolilor infecţioase, datele trebuie prezentate în mod topic şi relevant. Un raport de succes va avea valoare educativă şi va furniza informaţii ştiinţifice de actualitate, utile pentru planificare, profilaxie sau schimbări (27). Scopurile raportării pot fi diferite: simpla comunicare cu populaţia, răspândirea informaţiilor, educarea celor informaţi, precum şi orientarea, stimularea şi motivarea persoanelor responsabile de efectuarea programului de prevenire şi control al bolii, recunoaşterea contribuţiei participanţilor la supraveghere. Raportul trebuie să sintetizeze datele culese şi să le analizeze. În raport se discută măsurile de profilaxie şi control preconizate. Raportul poate atrage atenţia cititorului asupra pericolelor epidemiologice iminente create de boala supravegheată, asupra unor metode noi de profilaxie şi de control al bolii, a unor metode de investigaţie, ca şi asupra unor date noi relevate de investigaţia de teren efectuată. Raportarea se face uzual în patru modalităţi: tabele, grafice, hărţi, analiza matematică. Frecvenţa raportărilor este variată, funcţie de riscul reprezentat de boala în cauză, de interesul pe care îl suscită, de necesitatea diseminării în teren a informaţiilor legate de măsurile de profilaxie şi control – o dată sau de mai multe ori pe zi, săptămânal, lunar, trimestrial sau anual (17, 23). Orice *sistem de raportare* funcţionează în cadrul a *patru niveluri*: culegerea datelor primare de la *nivel local* (etapa esenţială, fundamentală), asamblarea lor la *nivel zonal*, *sinteza naţională* şi *raportarea la OMS*.

Etapa locală a raportării poate ocaziona două tipuri de activităţi (20). a) Raportarea de date referitoare la *cazuri individuale*. Bolile care trebuie raportate individual sunt stabilite prin legislaţie specifică în fiecare stat, fiind precizate responsabilităţile, modalităţile şi căile de trimitere a raportării la nivel ierarhic superior. În spitale, există cel puţin un responsabil de declararea cazurilor de boli transmisibile din acea unitate. Raportarea individuală a cazurilor trebuie să asigure un minimum de date despre caz: identitate, sex, vârstă, adresă, diagnostic, data debutului, data depistării, data raportării, datele de bază ale diagnosticului. Este posibilă şi raportarea colectivă a cazurilor individuale pe o anumită perioadă de timp, fără a mai menţiona date individuale despre fiecare caz (de exemplu, 18 cazuri de angină streptococică în săptămâna 1-7 aprilie). b) Raportarea de date referitoare la *epidemii*. Epidemiile de boli transmisibile, începând cu ciuma în secolul al XIV-lea şi până la pandemia de HIV/SIDA din secolul XX, au condus la conceptul de supraveghere globală a bolilor transmisibile, cu raportarea imediată ţărilor vecine a apariţiei unei epidemii într-o ţară (22). Raportarea oricăror manifestări epidemice trebuie asigurată cu aceeaşi promptitudine ca şi a cazurilor individuale – indiferent dacă sunt boli de pe lista celor cu declarare individuală obligatorie ori nu sau dacă sunt de etiologie cunoscută sau necunoscută (vezi în continuare).

În funcţie de **utilitatea practică a raportării**, bolile transmisibile se pot clasifica în cinci clase (20):

Clasa 1 – boli cu raportare individuală obligatorie, impusă de Reglementările Sanitare Internaţionale sau de regimul bolilor sub supraveghere al OMS. Aici există următoarele tipuri de situaţii: **1A.** Bolile supuse Reglementărilor Sanitare Internaţionale (1969), ediţia a treia adnotată (1983), actualizată şi republicată (Geneva, 1992), care precizează existenţa a trei boli carantinabile: ciuma, holera şi febra galbenă. Se preconizează publicarea unei versiuni actualizate în 2002, care va înlocui lista celor trei boli carantinabile cu prevederea de raportare de urgenţă la OMS a oricărei boli care poate avea importanţă pentru sănătatea publică internaţională. **1B.** Boli sub supravegherea OMS a căror listă a fost aprobată de a 22-a adunare generală a OMS: tifosul exantematic, tifosul de recădere, poliomielita paralitică, malaria şi gripa.

Clasa 2 – boli raportate periodic indiferent de locul apariţiei lor. Se deosebesc două subclase, funcţie de urgenţa cu care trebuie investigaţi contacţii şi sursa de agent infecţios, sau de urgenţa cu care se impune luarea măsurilor de control: **2A.** Raportarea cazului de urgenţă către autorităţile sanitare locale, de unde sunt raportate la eşalonul superior săptămânal prin corespondenţă (excepţie – primul caz depistat, de exemplu, de difterie ori febră tifoidă, sau cazurile cu etiologie sugestivă posibil pentru o activitate bioteroristă, care se anunţă telefonic sau prin e-mail). **2B.** Raportarea periodică a cazului la modul colectiv către eşalonul ierarhic superior, în cadrul tuturor cazurilor înregistrate (de exemplu, bruceloza, lepra).

Clasa 3 – boli raportate selectiv din zone recunoscute ca endemice. Aici se includ trei subclase: **3A** şi **3B** se folosesc în primul rând pentru a impulsiona măsurile de control şi a evalua eficienţa programelor de control în zone de endemicitate certă, iar **3C** este destinat stimulării măsurilor de control sau pentru culegerea de date epidemiologice esenţiale. **3A.** Cazuri raportate rapid în zone în care boala se încadrează în clasa 2A, situaţie prezentă doar în unele regiuni sau ţări (de exemplu, boala Tsutsugamushi sau febra arenavirală hemoragică). **3B.** Raportarea periodică (săptămânală sau lunară) a cazului la modul colectiv către eşalonul ierarhic superior, în cadrul tuturor cazurilor înregistrate. Nu se aplică în toate ţările (de exemplu, bartoneloza sau coccidioidomicoza). **3C.** Raportarea săptămânală a cazurilor la modul colectiv către eşalonul local apoi către eşalonul ierarhic superior săptămânal, lunar, trimestrial sau uneori anual (de exemplu, schistomiaza sau fasciolopsioza).

Clasa 4 – raportarea obligatorie a epidemiilor, raportarea individuală a cazurilor nefiind obligatorie. Se raportează numărul cazurilor, încadrarea în timp, populaţia estimată a fi implicată, modul probabil de răspândire (de exemplu, toxiinfecţiile alimentare stafilococice, keratoconjunctivitele adenovirale, sindroame neelucidate).

Clasa 5 – boli a căror raportare de regulă nu este justificată. Aici se includ două clase de boli: boli tipic sporadice sau neobişnuite şi de regulă netransmisibile de la persoană la persoană (de exemplu, cromoblastomicoza) sau boli care nu impun măsuri de control prin

însăşi caracterele lor epidemiologice (de exemplu, guturaiul).

Majoritatea bolilor sunt raportabile, dar informaţiile adunate nu sunt valorificate practic şi nu există retroinformarea către cei care le-au raportat. Aceasta duce la degradarea funcţionalităţii sistemului inclusiv pentru bolile de importanţă epidemiologică mare. Raportarea este mai bună la bolile pentru care există ori sunt în curs de evaluare programe eficiente de control sau informaţiile epidemiologice sunt solicitate pentru scopuri bine precizate (20). Prezentarea datelor din supraveghere poate fi de tip arhival, oferind o înregistrare amănunţită a evenimentelor sanitare, sau poate fi pregătită astfel încât să comunice mai rapid un număr limitat de aspecte cheie. Prezentarea tabulară oferă o sursă atotcuprinzătoare de date celor care vor să le revadă în amănunţime. Dimpotrivă, graficele şi hărţile pot imediat să furnizeze un aspect cheie sub formă sintetică (18).

Globalizarea a dus la accentuarea răspândirii bolilor transmisibile, emergente şi reemergente. Eforturile internaţionale sunt îndreptate spre controlul răspândirii lor prin supraveghere globală, un obiectiv major al cărui eşec poate deriva din insuficienţa raportării epidemiilor de către unele ţări. Actualele ghiduri şi reglementări referitoare la bolile transmisibile emergente şi reemergente nu ţin seama, în suficientă măsură, de beneficiile neînsemnate şi de repercusiunile socio-economice disproporţionate pe care le suferă ţările în curs de dezvoltare în urma raportării unor epidemii.

Pentru a facilita participarea integrală a ţărilor în curs de dezvoltare la supravegherea internaţională a bolilor transmisibile sunt necesare: posibilităţi de diagnostic mai bune şi mai uşor accesibile şi disponibile, care să permită un diagnostic de calitate oportun, raportat în mod transparent şi deschis; raportarea epidemiilor cu acurateţe, fără tendinţă spre senzaţional; aderarea tuturor ţărilor la reglementările internaţionale ale OMS şi la Reglementările Sanitare Internaţionale; sprijinirea financiară internaţională a ţărilor care au de suferit de pe urma respectivelor izbucniri epidemice (19). OMS asigură publicarea unor rapoarte periodice asupra supravegherii bolilor transmisibile de importanţă epidemiologică deosebită şi a unui raport cu caracter general cu acest subiect, difuzate şi accesibile şi pe internet, cu website-uri ale căror adrese sunt publicate în buletinele săptămânale ale OMS (*WER*) (1, 6, 11).

Difuzarea informaţiilor incluse în concluziile finale ale supravegherii se va face *prioritar* şi cu caracter *de urgenţă* către doi destinatari: sursele de date şi responsabilii în luarea deciziilor – funcţie de şi în concordanţă cu informaţiile disponibile.

În plus, datele finale ale supravegherii pot fi transmise oricui este angrenat în cunoaşterea şi ameliorarea stării de sănătate publică a comunităţii respective. Organizaţia Mondială a Sănătăţii şi fiecare ţară au publicaţii medicale oficiale periodice prin intermediul cărora publică date referitoare la supravegherea bolilor transmisibile şi netransmisibile (*W.H.O. Weekly Epidemiological Record* sau *W.H.O. Technical Series*, la OMS, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, în SUA etc.) (18, 23). În *Weekly Epidemiological Record* se publică săptămânal lista zonelor geografice în care s-au declarat cazuri din cele trei boli (holera, ciuma, febra galbenă) cu regim de supraveghere internaţională, precum şi criteriile de alcătuire a listei zonelor geografice „infectate" cu aceste boli, iar periodic se publică situaţia mondială a supravegherii infecţiei cu HIV/SIDA (6, 10). Astfel, pe baza Reglementărilor Sanitare Internaţionale, *includerea* unei regiuni geografice pe lista zonelor „infectate" se face la primirea: declaraţiei de existenţă a infecţiei, conform Articolului 3 din Reglementări; semnalării primului caz de ciumă, holeră sau febră galbenă care este caz nou autohton (nu este nici importat şi nici transferat); semnalării infecţiei pestoase la rozătoare domestice sau sălbatice; semnalării activităţii virusului amaril la vertebrate extraumane, folosind următoarele criterii: fie descoperirea leziunilor specifice febrei galbene în ficatul vertebratelor indigene, fie izolarea virusului de la orice vertebrat autohton; demonstrarea prezenţei virusului amaril la ţânţari.

Excluderea unei regiuni de pe lista zonelor „infectate" se poate face dacă: despre o regiune inclusă pe lista zonelor infectate conform Articolului 3 se primeşte o declaraţie conformă Articolului 7, certificând că zona este lipsită de infecţia respectivă pentru perioada cerută de Articolul 7; despre o regiune inclusă pe lista zonelor infectate – conform motivelor de la punctele b), c) sau d), şi nu de la Articolul 3 – se primesc declaraţii săptămânale negative certificând că zona este lipsită de infecţia respectivă pentru perioada cerută de Articolul 7. În lipsa unor astfel de raportări, zona este exclusă de pe listă doar dacă se primeşte o raportare certificând lipsa infecţiei pentru o perioadă specificată de Articolul 7 ca fiind necesară de la ultimul caz raportat. Informarea responsabililor de decizii în politica sanitară în general şi în sănătatea publică în special are un rol educativ decisiv în sesizarea problemelor actuale şi de perspectivă şi în luarea deciziilor impuse de realitatea din populaţie (18).

Evaluarea programului de supraveghere epidemiologică se realizează analizând *sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă, reprezentativitatea, oportunitatea, simplitatea, flexibilitatea, acceptabilitatea* şi *costul* programului (chiar dacă uneori analiza cost/eficienţă este mai dificil de făcut) (17, 25).

Limitările supravegherii derivă din intervenţia unor factori care pot crea greutăţi în culegerea şi raportarea datelor: boală insuficient de gravă pentru a atrage atenţia medicilor, neacordarea atenţiei cuvenite bolii de către corpul medical, posibilităţi insuficiente de diagnostic de laborator, raportarea deficitară a cazurilor de către reţeaua sanitară, surse insuficiente pentru susţinerea şi orientarea adecvată în teren a programului de supraveghere (17).

Aplicaţii ale supravegherii bolilor transmisibile: *Fundamentarea programelor de sănătate publică pentru controlul bolilor infecţioase.* Urmărirea permanentă a tendinţelor incidenţei bolilor infecţioase acute şi a principalelor boli cronice, maligne şi ocupaţionale oferă baza de date necesară alcătuirii programelor de prevenire şi control al acestor îmbolnăviri, inclusiv pentru identificarea afecţiunilor cu risc maxim. Urmărirea şi studierea unor factori ca vârsta, grupa de populaţie, caracteristicile comportamentale şi culturale, nivelul socioeconomic, ocupaţia, localizarea geografică, sezonalitatea şi alte caracteristici ale bolii sunt importante pentru identificarea grupului ţintă (cu risc

maxim) pe de o parte şi resursele sanitare, eficienţa economică, voinţa politică şi logistica desfăşurării programului pe de altă parte.

Evaluarea programelor de control. Un program de supraveghere ar trebui să reflecte eficienţa globală a programelor de profilaxie şi control, dar uneori se cer tehnici de supraveghere special concepute pentru monitorizarea unei boli noi, a unui nou program de control sau pentru a se concentra asupra unei anumite probleme de sănătate publică. Pentru controlul multor boli infecţioase s-a sugerat supravegherea apariţiei bolii clinic manifeste, a infecţiei cu sau fără boală, precum şi a apariţiei microorganismului cauzal în mediul înconjurător. Din 1997, OMS a recomandat instituirea de programe naţionale de supraveghere a utilizării substanţelor antiinfecţioase în sectorul uman şi animal (13). Ca urmare, în unele ţări s-a instituit un program deosebit de intransigent de supraveghere a riscului de apariţie şi răspândire a rezistenţei microbiene la antibiotice. Astfel este modelul DANMAP – programul danez de supraveghere şi cercetare în materie de rezistenţă antimicrobiană, care culege date referitoare la consumul de antibiotice umane şi animale şi la rezistenţa la antibiotice a bacteriilor de origine umană, animală şi din alimente. În afară de patogenii umani şi animali, se colectează bacterii prezente în mod natural (bacterii indicatoare) în cele trei tipuri de gazde sau medii, bacterii ce permit compararea directă a nivelurilor de rezistenţă (15). În Danemarca, antibioticele se pot cumpăra numai cu reţetă şi sunt distribuite doar prin farmacii. Consumul uman de antiinfecţioase a fost recenzat începând din 1996 pe baza prescripţiilor onorate de farmacii. Din păcate, nu funcţionează un sistem similar de supraveghere în domeniul veterinar. VETSTAT este acronimul pentru Veterinary Medicine Statistics, un program danez conceput pentru controlul folosirii tuturor medicamentelor prescrise în medicina veterinară în Danemarca. Aproape toate medicamentele veterinare sunt distribuite de farmacii şi numai pe bază de prescripţie. VETSTAT foloseşte o mare parte din aceeaşi infrastructură creată în domeniul medicinei umane pentru înregistrarea consumului de medicamente. Responsabilitatea aplicării VETSTAT aparţine Centrului Danez pentru Zoonoze. Există două obiective majore: crearea unei baze de cercetare privind relaţia dintre consumul şi rezistenţa la antiinfecţioase, apoi stabilirea necesităţii de a elimina consumul inutil şi incorect de antiinfecţioase în alimentaţia animalelor, sprijinirea măsurilor de prevenire şi a strategiilor de intervenţie (13).

Supravegherea în ţările în curs de dezvoltare. În aceste ţări, cu resurse medicale şi economice limitate, controlul bolilor infecţioase majore constituie permanent o prioritate majoră de sănătate publică naţională. Aceasta se poate realiza doar cu ajutorul unui program de supraveghere simplu, sigur (de încredere) şi ieftin, care să permită precizarea incidenţei şi prevalenţei bolii. Un astfel de program trebuie să cuprindă: *instrumentul de măsură*, care să permită sesizarea caracteristicilor demografice ale populaţiei, mortalitatea şi morbiditatea; *eşantionarea* care trebuie să recurgă la metoda cea mai adecvată unei anumite situaţii pentru a asigura obţinerea unor date reprezentative; sunt preferate metodele standardizate de lucru (de exemplu, „metoda celor o sută" prin care sunt luaţi în supraveghere o sută de subiecţi din clasele socioeconomice de jos, medie şi înaltă) şi *analiza datelor* care trebuie să recurgă la metode cât mai simple şi realizabile (de exemplu, calculator de mână, grafice simple), dar care pot varia de la o ţară la alta.

În astfel de zone geografice pot apărea probleme caracterizate drept urgenţe epidemiologice complexe din punctul de vedere al sănătăţii publice (5). Situaţiile de urgenţă complexe sunt situaţiile de război sau conflict civil care afectează populaţii civile mari, a căror deplasare duce la creşterea semnificativă a morbidităţii şi mortalităţii. Astfel de populaţii sunt extrem de vulnerabile la boli transmisibile, mortalitatea generală putând creşte până la 60% faţă de nivelul de bază, din care 75% sunt decese prin boli infecţioase. Bolile cu impact major în faza iniţială a unei situaţii de urgenţă complexe sunt rujeola, bolile diareice, infecţiile acute respiratorii şi – în zonele endemice – malaria. TBC şi SIDA pot deveni şi ele probleme grave în astfel de condiţii. Peste 65% dintre izbucnirile epidemice de importanţă internaţională se produc în zone afectate de astfel de situaţii (Febra hemoragică de Crimeea – Kosovo, 2001). Termenul de „situaţii cronice de urgenţă complexe" se foloseşte pentru situaţii de urgenţă complexe de lungă durată – ca acelea din Angola sau Somalia – care sunt în stare de conflict neîncetat de peste un deceniu. Ca urmare a unei situaţii de urgenţă epidemiologică, populaţia afectată este adesea deplasată şi reinstalată temporar în tabere, ceea ce poate duce la mari concentrări de populaţie cu deficienţe în asigurarea de adăposturi şi apă şi canalizare. Riscul crescut de boli transmisibile şi de epidemii în astfel de populaţii rezultă din: servicii sanitare insuficiente; guvern instabil sau inexistent; conflicte continue care limitează accesul echipelor medicale la populaţiile afectate; lipsa de materiale sanitare şi medicamente secundară dificultăţilor logistice; acordarea asistenţei sanitare de către multiple agenţii, fără o coordonare unitară şi adecvată.

Soluţiile care se pot adopta în astfel de situaţii se orientează după recomandările OMS. Există un grup de lucru al OMS care reuneşte experţi în diverse boli şi coordonează oferta de asistenţă sanitară către cele 9 zone ţintă din lume: Afganistan, Angola, Kosovo, Liberia, Republica Democrată Congo, Sierra Leone, Somalia, Sudanul Meridional, Timorul Oriental. Domeniile de interes major ale acestui grup de lucru sunt: punerea la punct a unei serii de normative şi norme de luptă împotriva bolilor transmisibile în situaţii de urgenţă pentru agenţiile partenere, incluzând: strategia de luptă împotriva bolilor transmisibile specifică particularităţilor naţionale, adaptând intervenţiile necesităţilor reale; profilul naţional al patologiei infecţioase; material de instruire privind lupta împotriva bolilor transmisibile în situaţii de urgenţă; kit de supraveghere cu software. La acestea se asociază asigurarea de ajutor birourilor OMS de teren, ONG şi altor parteneri cu: aplicarea sistemelor de supraveghere; depistarea focarelor şi intervenţie în focare; activităţi din programul de control asupra malariei; activităţi de luptă împotriva bolilor transmisibile specifice; existenţa unei baze de date a experţilor în boli infecţioase, utilizabilă de partenerii din teren.

OMS şi partenerii în lupta împotriva bolilor transmisibile în situaţii de urgenţă complexe pot fi confruntaţi cu diverse probleme: aplicarea sistemelor de supraveghere a bolilor transmisibile incluzând un sistem de alarmare precoce; stabilirea unui potenţial de

intervenție în caz de epidemie de la debutul unei situații de urgență complexă; asigurarea existenței experților în boli transmisibile pentru coordonarea activităților de teren; garantarea accesului populației la serviciile sanitare; menținerea activităților de control asupra bolilor transmisibile prin implicarea personalului sanitar local în dezvoltarea și aplicarea acestor activități; îmbunătățirea coordonării între autoritățile sanitare locale și naționale, organismele și organizațiile non-guvernamentale (5).

Supravegherea epidemiologică în cercetarea științifică. În scop de cercetare, se pot aplica sisteme de supraveghere specializate pentru diferite boli transmisibile sau pentru anumiți agenți etiologici microbieni. De exemplu, supravegherea unor viroze respiratorii sau a unor enteroviroze include eșantionarea sistematică a populației sau familiilor, testarea anticorpilor specifici și analiza aspectelor clinice înregistrate concomitent. Se pot folosi în același scop și populațiile incluse în studiul unor boli netransmisibile, mai ales în cazul infecțiilor respiratorii.

Aplicații particulare ale supravegherii

Seroepidemiologia. Definiție: *Seroepidemiologia* implică o colectare sistematică a unor probe de seruri dintr-o anumită populație și testarea lor în vederea precizării experienței infecțioase trecute și prezente a acelei populații cu ajutorul testării de antigeni, anticorpi sau prin măsurarea unor indicatori ai imunității mediate celular. Eșantioanele de ser recoltate pot servi și la testarea unor markeri biochimici ai unor boli netransmisibile, la măsurarea unor componente nutritive, pentru caracterizarea genetică a hematiilor, leucocitelor sau proteinelor serice. Astfel de studii se execută în populații comunitare, rareori „la patul bolnavului", și se finalizează în laboratoare specializate. Denumirea de *studii serologice* folosită în seroepidemiologie este echivalentă celei de *studii imunologice* (23). În bolile transmisibile, seroepidemiologia se aplică în două domenii largi și cu interferențe: obținerea unor date suplimentare pentru *fundamentarea planurilor de sănătate publică* privind bolile transmisibile și a programelor naționale de imunizări și investigarea riscului și apariției unor boli transmisibile, a comportamentului unor agenți infecțioși vechi sau/și noi în populații diferite. De obicei se studiază mai multe microorganisme concomitent, rareori unul singur. Folosirea acestei metodologii pentru studiul etapelor premergătoare apariției manifestărilor clinice caracteristice ale îmbolnăvirilor se numește *epidemiologie subclinică*.

Istoric. Aplicarea de rutină a testului Wassermann la toate cazurile consultate prenatal, în 1916, la Johns Hopkins Hospital, pentru depistarea cazurilor de lues, a fost primul pas premergător studiilor ulterioare de supraveghere serologică, chiar dacă nu a fost cu adevărat o investigație seroepidemiologică. În 1930, s-a aplicat prima dată (Aycock și Kramer) testul de seroneutralizare în studiul imunității antipoliomielitice a unei populații. Ulterior, numărul exemplelor crește în proporție geometrică: sero-supravegherea gripei (din 1930-1932), a febrei galbene (1932), a poliomielitei (1935) când s-a folosit prima dată computerul în astfel de scopuri ș.a. Din 1960, OMS a decis adoptarea metodei și a înființat inițial trei Bănci de Seruri de Referință, dintre care actualmente mai sunt recunoscute ca atare două (Yale și Praga).

Metodologia de lucru. Obținerea serurilor. Eșantioanele de seruri se pot obține din diverse surse: studii de sero-supraveghere a anumitor boli în populații țintă; examenul la angajare sau periodic în armată, industrie, sector sanitar; donatori de sânge; laboratoare de serodiagnostic (premarital pentru sifilis, altele); bolnavi asistați în ambulator sau internați în spitale. Cea mai importantă și mai adecvată metodă este cea de obținere a serurilor și datelor privind starea de sănătate a subiecților dintr-un eșantion corect selectat de subiecți provenind din populația la risc. Studiile de sero-supraveghere care vizează urmărirea tuturor bolilor infecțioase prevalente au eficiența maximă. *Alegerea metodelor de laborator* se face ținând seama de criteriile generale cerute unui test de laborator: simplu, sensibil, specific, de încredere, capabil să depisteze anticorpi persistenți în timp, interferență minimă cu inhibitori nespecifici, disponibilitatea unor reactivi satisfăcători, lipsa de pericol a testului pentru personalul executant. Cele mai recomandate sunt metoda microtitrării, metodele imunoenzimatice, metodele cu anticorpi monoclonali ș.a.

Avantajele și dezavantajele seroepidemiologiei. Sero-supravegherea este una dintre metodele de bază pentru completarea informațiilor privind morbiditatea. Avantajele oferite de studiile seroepidemiologice de cohortă sunt multiple: identifică persoanelor receptive și imune la începutul studiului și permit calcularea raportului dintre infecțiile inaparente și aparente, aduc o informare exactă privind incidența infecției și a bolii, permit estimarea indicilor de reinfecție prin raportarea la nivelul preexistent al anticorpilor, asigură identificarea spectrului răspunsului gazdei la infecție, conduc la evaluarea separată a riscului absolut al co-factorilor legați de infecție și respectiv de boală, permit măsurarea contagiozității (ratei de atac) infecției și bolii infecțioase la contacții cazurilor clinice incluse în cohorta inițială. Testarea anticorpilor tip IgM permite identificarea infecțiilor sau îmbolnăvirilor acute recente. Testarea lor în seruri perechi recoltate la anumite intervale în timp (1-3 săptămâni de la prima recoltare efectuată la debutul bolii) permite măsurarea incidenței infecției într-un anumit interval. Dezavantajul major al sero-supravegherii este cel al costului (timp și resurse) și al efortului impus (recoltarea serurilor, transport etc.).

Utilizarea studiilor seroepidemiologice.

Studiul prevalenței bolilor transmisibile în populație. Prezența în ser la momentul recoltării a unuia sau mai multor anticorpi specifici diferitor microorganisme constituie *prevalența anticorpilor. Indicele prevalenței anticorpilor* reprezintă numărul persoanelor care au un anumit tip de anticorpi prezenți la cea mai joasă diluție, raportat la totalul persoanelor investigate. Ea depinde de prevalența infecțiilor anterioare și existente, ca și de durata prezenței anticorpilor. Spre deosebire de prevalența bolilor transmisibile, indicele prevalenței anticorpilor reflectă indicele prevalenței totale (infecții subclinice și infecții manifeste) a unei anumite infecții. Distribuția pe grupuri de vârstă a anticorpilor față de diferite virusuri aduce

informaţii extrem de importante privind dinamica acelor infecţii în populaţie şi sugerează astfel necesităţile caracteristice de imunoprofilaxie.

Studiul incidenţei unei boli transmisibile în populaţie. Studiile clinico-serologice prospective, de cohortă, permit identificarea subiecţilor dintr-o populaţie de persoane receptive la infecţia cu un anumit microorganism. În acest fel, populaţia se poate împărţi în două grupuri: *receptivi* (nu au anticorpi) şi *rezistenţi* (au anticorpi). Receptivii pot fi sau nu expuşi riscului contactării agentului patogen; nu pot fi interpretate cazurile de boli caracterizate prin posibilitatea reinfectării sau reactivării infecţiei. Determinările în rândul receptivilor permit stabilirea incidenţei infecţiei (exprimată prin indicele de seroconversie), indicele de mortalitate sau de invaliditate specifice prin acea boală la bolnavi. Păstrarea serurilor permite efectuarea tuturor determinărilor la sfârşitul studiului dacă toată cohorta trebuie urmărită. Există diverse metode de urmărire, testare şi analiză, folosite în funcţie de modul în care s-a conceput studiul şi de posibilitatea testării întregii cohorte la începutul perioadei de urmărire. Astfel este *metoda cohortei totale,* când se testează întreaga cohortă la începerea şi la terminarea studiului şi cu ocazia îmbolnăvirii dacă aceasta apare între timp, stabilind în final incidenţa infecţiei şi/sau bolii după cum în prima probă există sau nu anticorpi specifici. O altă metodă este *metoda cohortei receptive*, când sunt testaţi toţi subiecţii la începutul studiului, apoi se urmăresc numai receptivii. *Metoda caz-martor* (utilă în studierea unor boli rare) presupune păstrarea serurilor iniţiale şi finale până la identificarea tuturor cazurilor, alegerea martorilor pereche dintre cei care au rămas sănătoşi în cohortă, ori testarea serurilor caz sau martor fără a cunoaşte apartenenţa lor la unul dintre grupuri.

Serologia diagnostică. Serurile recoltate steril şi în cantitate suficientă pot servi unor scopuri numeroase: precizarea diagnosticului etiologic al unei îmbolnăviri, stabilirea spectrului clinic al unui agent infecţios, stabilirea tendinţelor de evoluţie populaţională a unei boli în decursul anilor, identificarea cronologică a modificărilor antigenice ale unui microorganism, stabilirea retrospectivă a debutului unor manifestări epidemice provocate de un microorganism ş.a.

Evaluarea programelor de imunizare în populaţie. Sero-supravegherea poate corecta interpretările eronate ale clasicei metode de evaluare a eficienţei unui program de imunoprevenţie prin prisma morbidităţii secundare aplicării lui. În practică, se pot folosi studii transversale de sero-supraveghere pentru a stabili necesităţile de imunoprevenţie la diferite categorii de vârstă sau în diverse zone geografice sau straturi socioeconomice. Urmărirea prospectivă a vaccinaţilor permite: cunoaşterea persoanelor care dezvoltă răspuns imun specific postvaccinal; calitatea, durata şi amploarea răspunsului imun postvaccinal; nivelul imunităţii conferit de îmbolnăvire sau de reinfecţia asimptomatică; gradul difuzării tulpinilor vaccinale din vaccinurile vii atenuate la contacţii expuşi şi la contacţii receptivi ai vaccinaţilor. De asemenea, sero-supravegherea periodică a populaţiei vaccinabile/vaccinate permite identificarea celor care nu au fost vaccinaţi sau a celor care nu au răspuns adecvat vaccinării.

Depistarea agentului etiologic al unui nou antigen sau anticorp înainte de cunoaşterea propriu-zisă a unei boli noi (cazul SIDA). În acest scop se pleacă de la perfectarea unui test serologic pentru triaj de masă; se testează apoi grupuri reprezentative de subiecţi, pe seruri perechi dacă se suspectează o boală infecţioasă, iar după stabilirea asocierii cauzale se verifică frecvenţa asocierii, se exclud alte etiologii şi se determină frecvenţa la contacţii apropriaţi. Asupra persoanelor cu risc crescut de contractare a infecţiei se fac studii prospective de sero-supraveghere pentru a preciza incidenţa infecţiei, receptivitatea specifică exprimată prin raportul infecţie/boală, spectrul clinico-etiologic şi relaţia dintre incidenţă şi nivelul anticorpilor.

Evaluarea funcţiei imune la populaţia sănătoasă prin dozarea imuno-globulinelor, testarea anticorpilor circulanţi (IgM, IgG) şi a imunităţii mediate celular, depistarea complexelor imune circulante în diverse boli.

Interrelaţii cu diverse discipline. Tehnicile sero-epidemiologice pot îmbogăţi cunoştinţele despre legături cauzale posibile dintre bolile transmisibile şi cele netransmisibile.

Cartografierea şi supravegherea epidemiologică prin sisteme de informare geografică (SIG)

Cartografia şi analiza spaţială geografică s-au folosit de mult timp în epidemiologie. Hărţile au fost fie desenate manual, fie au fost create în institute specializate graţie unor programe costisitoare de calculator. Progresele tehnice recente fac posibilă cartografia şi în condiţii de dotare tehnică mai puţin sofisticată (2, 3, 9). Un SIG este descris cel mai adesea ca un sistem format dintr-un ansamblu de material informatic (calculatoare, servere), programe, date geografice şi persoane care culeg, stochează, mânuiesc, analizează şi afişează, în mod eficient, toate formele de informaţii raportate geografic. Cu alte cuvinte, SIG este un sistem de informare bazat pe variabile geografice şi care permite utilizatorului să studieze, să vizualizeze şi să analizeze cu uşurinţă datele sau informaţiile la nivel spaţial (geografic). Fiecare informaţie din sistem este legată de un anumit context geografic prin coordonate geografice exacte (latitudine, longitudine, altitudine etc.), caracterizând o unitate medicală, un laborator, o localitate, o regiune, o ţară sau un grup de ţări. Informaţia poate fi prezentată în grafice, diagrame, hărţi; majoritatea SIG prezintă datele sub forma hărţilor. SIG şi hărţile produse de ele sunt deosebit de utile pentru consolidarea procesului de gestiune şi analiză a datelor de supraveghere epidemiologică. Sistemele de comparare geografică standardizată a datelor permit gestiunea lor riguroasă, convergenţa datelor multisectoriale (de exemplu, date de supraveghere, date demografice, date asupra mediului şi asupra sistemului sanitar), vizualizarea şi analiza datelor epidemiologice relevante pentru tendinţe, corelaţii şi interrelaţii – altfel dificil de evidenţiat.

Utilitatea SIG. Un SIG poate răspunde la cinci întrebări fundamentale: *definirea stării de sănătate supravegheate*: ce este?; *localizarea*: unde este?; *tendinţe*: ce s-a schimbat după…?; *repartizare*: care este tipul de repartizare spaţială?; *modelare*: ce se întâmplă dacă…?

Funcţiile SIG pot fi: generarea de hărţi „tematice"; suprapunerea unor tipuri diferite de informaţii; trasarea

unor zone tampon în jurul anumitor parametri selectaţi; efectuarea unor calcule specifice; calcularea distanţelor; stabilirea unei legături dinamice între bazele de date şi hărţi, cu actualizarea automată a hărţilor; solicitarea interactivă de informaţii conţinute în hartă, tabel sau grafic; prelucrarea imaginilor (de exemplu, aeriene sau din satelit) pentru integrarea cu uşurinţă a altor date (de exemplu, temperatura, precipitaţiile, tipurile de sol, modalităţi de folosire a terenului etc.), cu stabilirea unor corelaţii spaţiale între potenţiali factori de risc şi apariţia bolilor; oferta de tehnici variate de extrapolare (de exemplu, extrapolarea datelor dintr-o unitate santinelă la restul teritoriului în care se află santinela).

Aplicaţiile SIG în sănătatea publică sunt: determinarea repartiţiei geografice şi a variaţiilor prevalenţei şi incidenţei unor stări de sănătate; analiza tendinţelor spaţiale şi longitudinale ale stărilor de sănătate; cartografierea populaţiilor cu risc; stratificarea factorilor de risc; evaluarea alocării resurselor în teren (de exemplu, servicii de sănătate, şcoli, puncte de distribuire a apei etc.); planificarea şi focalizarea intervenţiilor; prevederea epidemiilor; monitorizarea în timp a bolilor şi a intervenţiilor.

Etapele funcţional-operaţionale ale unui SIG: *a) determinarea obiectivelor* SIG: motivaţia folosirii SIG, problema de rezolvat cu ajutorul SIG, tipurile de analiză care urmează a fi efectuate, produsele finale ale SIG, cine are acces la SIG; *b) accesul la hărţi de baze numerice* (de exemplu, hărţi indicând limite administrative, cursuri de apă, căi de comunicaţie etc.) conţinând coordonate de tip cartezian *xy* disponibile sub forma de fişiere computerizate; *c) georeferinţa* (*georaportarea*) seriilor de date de supraveghere epidemiologică; regiunii geografice pe care se lucrează i se atribuie un cod sau o denumire unică standardizată; referinţele spaţiale ale unui teritoriu trebuie să corespundă celor ale hărţii de bază digitale, orice georaportare a unui obiectiv se face indicând precis coordonatele sale geografice, folosind fie datele de nivel naţional, fie cele globale („global positioning system" – GPS); SIG sunt folosite pentru a obţine coordonatele geografice ale unui punct de pe o hartă; un SIG poate deveni un aparat portabil de poziţionare prin satelit care determină poziţia exactă a utilizatorului prin transmisiune radio via satelit; *d) alegerea unui program SIG adecvat*: depinde de necesităţile specifice ale utilizatorului; *e) procurarea materialului informatic necesar* (microprocesor de minimum 32 MB de RAM, 30 MB de RAM disponibili pe hard disc, în Windows 95/NT sau 98).

Programul comun al ONU/UNICEF de cartografiere şi gestiune a bazelor de date în sănătate publică („HealthMap") a dezvoltat sistemul „HealthMapper" de gestiune a bazelor de date şi cartografie adaptat la diverse aplicaţii de sănătate publică la nivel naţional, regional sau mondial. Sistemul conţine o bază de date georaportate standardizate indicând – la nivel de ţară, regiune, district sau subdistrict – limitele administrative, cursurile de apă, drumurile, localităţile şi infrastructura sanitară şi socială. Sistemul cuprinde şi o interfaţă prietenoasă de cartografie şi o interfaţă de gestiune de bază de date.

Prognoza în epidemiologia bolilor transmisibile ca rezultat al supravegherii

Este o metodă de estimare a ceea ce se va întâmpla în viitor, bazându-ne pe extrapolarea actualelor tendinţe. În epidemiologie se mai numeşte „crearea de scenarii", în care se pleacă de la o serie de ipoteze asupra unor posibilităţi alternative (7, 8).

În prognoză se folosesc diferite modele matematice. Esenţial este faptul că riscul de a contracta o boală transmisibilă este strâns legat de riscul populaţional general, pe care îl creează şi îl măreşte, ceea ce este specific acestor boli. Rezultă că protejarea unui individ faţă de riscul de infecţie reduce riscul populaţional, iar intervenţia urmărind protejarea unei anumite proporţii din populaţie aduce beneficii imediate altor indivizi care nu au beneficiat de acea protecţie sau care nu au fost vizaţi a fi anume protejaţi. Aceasta înseamnă că bolile transmisibile necesită instrumente matematice nelineare, deoarece populaţiile (mulţimile) biologice sunt controlate de procese nelineare, iar aceste instrumente trebuie să fie modificate în concordanţă cu situaţia prevalentă din comunităţi sau populaţii.

Prognoza pentru bolile transmisibile necesită a se rezolva câteva cerinţe preliminare de bază: *cunoaşterea unor date istorice asupra existenţei şi manifestării populaţionale a bolilor transmisibile* în cauză şi asigurarea acurateţei acestor date (de exemplu, sezonalitatea ş.a.) care se obţin în mod clasic prin supravegherea bolilor în cauză; obstacolele posibile în asigurarea unor date istorice de calitate pot fi reprezentate de lipsa unor instrucţiuni precise pentru supraveghere, stipulând clar toate etapele procesului de supraveghere; lipsa focalizării supravegherii asupra bolilor prioritare; deficienţe în supravegherea cu laboratorul şi în supravegherea factorilor de mediu; incapacitatea de a institui un sistem de supraveghere „simplu" (eficient) şi „util" (suficient) în acelaşi timp; lipsa participării sectorului privat, a ONG şi a instituţiilor sanitare independente de Ministerul Sănătăţii; penuria de personal sanitar calificat; centralizarea puternică şi rolul slab al serviciilor sanitare periferice; lipsa mecanismelor de feedback informaţional; integritatea şi precizia datelor necesare pentru prognoză presupun ca datele să fie „sănătoase", ceea ce implică transparenţă, omogenitate şi caracter complet în raportarea datelor; *cunoaşterea adecvată a cauzelor schimbărilor petrecute în trecut*, ceea ce presupune identificarea factorilor de mediu, de gazdă (umană) şi ai agentului patogen cauzal care ar fi putut influenţa comportamentul manifestării epidemiologice a bolii în trecut; toţi factorii extrinseci (tehnici, în esenţă), cum ar fi reclasificarea, introducerea unei noi metode de diagnostic, aplicarea unei anumite tehnici de intervenţie la un moment dat, ar trebui, de asemenea, identificaţi şi luaţi în considerare; formarea profesională specifică epidemiologiei este esenţială pentru înţelegerea tabloului clinico-epidemiologic şi pentru elucidarea factorilor săi determinanţi; *cunoaşterea acelor factori care ar putea modifica tabloul bolilor transmisibile în viitor*: factori de mediu (schimbări de climă), factori de gazdă (schimbări ale obiceiurilor şi modului de viaţă), factori care ţin de agentul etiologic (schimbări genetice); dintre factorii extrinseci, mai ales cei legaţi de introducerea unei metode specifice de intervenţie şi

efectele lor asupra imunității colective trebuie clar determinați, deoarece ei joacă un rol semnificativ în evoluția viitoare a tabloului bolilor transmisibile.

Etapele procesului de prognoză epidemiologică trebuie să fie reproductibile la nevoie, incluzând:

1) *definirea scopului prognozei* cu *determinarea bolii de prognozat*, care trebuie să fie o boală transmisibilă prioritară, constituind o problemă de sănătate publică prin amploare sau prin riscul potențial pe care îl comportă; *determinarea orizontului prognozei*, adică a duratei perioadei viitoare în care trebuie stabilită prognoza. Poate exista orizont de scurtă durată (< 3 luni), de durată medie (3 luni-2 ani) sau de lungă durată (> 2 ani). Prognoza este cu atât mai exactă şi mai accesibilă cu cât orizontul ei este mai scurt; *determinarea scopului prognozei, cum şi cine o va folosi* – utilizatorul prognozei trebuie să-i cunoască limitele, să poată înțelege elementele procesului previzional şi să ştie cum să utilizeze rezultatele.

2) *identificarea variabilelor care prezintă interes* cu *studiul surselor de date disponibile şi a orizontului lor temporal*; trebuie ştiut cât de departe în trecut există date disponibile, în ce interval de timp au fost ele măsurate, sau/şi dacă au existat schimbări, cum ar fi o reclasificare sau o altă modificare de ordin metodologic; *determinarea factorilor epidemiologici (de gazdă, de agent* sau *de mediu)* şi *externi* care ar fi putut produce schimbări în trecut sau care ar putea interveni şi explica istoria naturală a bolii respective; *identificarea factorilor epidemiologici relevanți – intrinseci şi externi* (de exemplu, anumite intervenții tehnice sau efectul lor asupra imunității colective sau a transmiterii) – care pot modifica în timp tabloul bolii transmisibile studiate.

3) *verificarea fiabilității datelor şi pregătirea lor pentru analiză* cu *verificarea fiabilității surselor primare de date*. Ele trebuie cercetate şi pentru a obține date suplimentare corespunzătoare factorilor potențiali influenți care vor fi folosiți în metodele explicative de prognoză; *verificarea integrității datelor prin tehnici statistice* cum sunt calculul autocorelării, analiza exploratorie a datelor şi măsurători recapitulative; *corectarea oricăror date incoerente* cum ar fi valorile care lipsesc, observațiile aberante (neobişnuit de mari sau de mici) şi agregarea datelor pe o anumită perioadă.

4) *analiza datelor* cu *determinarea caracteristicilor datelor*, adică identificarea prezenței unei tendințe – crescătoare sau descrescătoare – şi dacă ea este lineară sau nelineară, precum şi prezența schimbărilor sezoniere sau/şi ciclice; *determinarea relațiilor între diferitele variabile care pot afecta tabloul unei boli transmisibile, depistarea şi cuantificarea lor* prin tehnici statistice simple cum este măsurarea corelațiilor.

5) *alegerea uneia sau mai multor metode adecvate – cantitative sau calitative – de prognoză*. *Metodele calitative* se folosesc când informația cantitativă este deficitară, iar cele *cantitative* sunt folosite când există date istorice sub formă numerică şi când tendințele istorice (trecute) au şanse de a se menține în viitor; ele pot fi numite tehnici de proiecții cantitative, având complexitate extrem de variată; se pot grupa în două mari categorii: *metoda explicativă*, care se bazează pe ideea că schimbările variabilei (boala transmisibilă în cauză) sunt produse sau legate de schimbări ale unor factori influenți şi *metoda seriilor cronologice*, care este focalizată pe foste profiluri de date fără a se căuta explicația schimbării datelor în timp.

6) *folosirea metodei/metodelor de prognoză aleasă/alese pentru a determina prognoze provizorii* presupune dezvoltarea unui model de prognoză şi aplicarea lui pentru obținerea prognozelor asupra bolilor infecțioase care ne interesează.

7) *compararea rezultatelor metodelor de prognoză* folosite; dacă rezultatele obținute sunt similare, metodele par a se valida; dacă nu, trebuie folosite rezultatele complementare obținute cu diferitele metode utilizate.

8) *formularea prognozei finale* se face luând în considerare atât coerența rezultatelor în raport cu schimbările întâmplate, cât şi ipotezele despre viitor; dacă rezultatele diferitelor metode de prognoză aplicate sunt concordante, coroborarea lor va da rezultate finale mai precise decât rezultatele individuale ale fiecărei metode în parte.

9) *controlul prognozei şi actualizarea ei.*

Abordarea integrată a supravegherii bolilor transmisibile

Eficacitatea controlului (luptei împotriva) bolilor transmisibile se bazează pe cea a sistemelor de intervenție care – la rândul lor – se bazează pe eficacitatea sistemelor de supraveghere a îmbolnăvirilor (1). Un sistem funcțional de supraveghere este esențial pentru furnizarea informațiilor care să permită luarea măsurilor de control față de bolile transmisibile considerate prioritare. Sistemul de supraveghere este un instrument de importanță capitală pentru luarea deciziilor în sănătatea publică. Un sistem de supraveghere poate fi folosit la urmărirea, evaluarea şi ameliorarea programelor de prevenire şi de luptă împotriva îmbolnăvirilor. Datele de supraveghere oferă informații utile în stabilirea priorităților, în luarea deciziilor politice, în planificare, implementare, mobilizarea şi alocarea de resurse, în prevenirea şi depistarea precoce a epidemiilor. În fine, supravegherea îmbolnăvirilor asigură informațiile esențiale pentru optimizarea practicii asistenței medicale şi ameliorarea raportului cost/eficiență al strategiei sanitare.

În multe țări se efectuează supravegherea bolilor transmisibile, cu scopul de a monitoriza pe cele cu pondere însemnată, a detecta izbucnirile epidemice mai redutabile şi a monitoriza progresele realizate în atingerea țintelor naționale şi internaționale fixate în controlul sau eradicarea bolilor transmisibile endemo-epidemice. Datele naționale de supraveghere a bolilor transmisibile sunt culese prin programe sub diferite autorități: în principal Ministerul Sănătății, dar posibil şi Ministerul Agriculturii şi cel al Mediului (factori de mediu, produse alimentare, animale şi plante) şi altele. Se adaugă datele culese de diferite instituții academice sau de cercetare, sectorul privat şi ONG. În cadrul sectorului sanitar din diverse țări, sistemele de supraveghere pot funcționa în paralel, uneori chiar complet independente. Aspectul poate fi amplificat în cazul intervenției unor donatori externi puternici care finanțează programe specifice de supraveghere şi control. Stabilirea activităților de supraveghere, în cadrul programelor verticale, permite păstrarea unei legături strânse între activitățile de supraveghere şi control. Printre alte noutăți prioritare care trebuie studiate,

supravegherea rezistenţei microorganismelor faţă de substanţele antiinfecţioase trebuie tratată vertical şi orizontal. Supravegherea integrată a bolilor transmisibile însumează toate activităţile care constituie sistemul naţional de supraveghere. Toate aceste activităţi se integrează într-un sistem unitar, înscris în contextul mai larg al sistemului naţional de informare sanitară.

Conceptul de supraveghere integrată epidemiologică multidisciplinară a bolilor transmisibile vizează toate activităţile de supraveghere dintr-o ţară ca pe un serviciu public comun care îndeplineşte mai multe funcţii folosind structuri, proceduri şi personal similare. Sistemele specializate de supraveghere sunt importante mai ales acolo unde supravegherea este complexă şi necesită date specifice. De exemplu, programele de eradicare şi eliminare necesită programe puternice de supraveghere, care să permită decelarea fiecărui caz de boală. Chiar dacă unele programe de control asupra unor boli necesită date specifice, întotdeauna sunt necesare activităţi de bază similare (depistarea cazului, raportarea, investigarea, confirmarea, analiza, interpretarea şi intervenţia) şi activităţi de sprijin (norme standardizate de supraveghere, formare epidemiologică, supervizare, cartografie, comunicare, sprijin cu laboratorul, resurse financiare). Personalul care contribuie la *realizarea sistemului naţional de supraveghere* şi de intervenţie constituie cea mai valoroasă componentă a sistemului de supraveghere. Participanţii la sistemul de supraveghere trebuie formaţi adecvat sarcinilor care le revin, în cadrul unui proces formativ iniţial, urmat de o formare profesională continuă la locul de muncă, conform conceptului de *reţea naţională unică de competenţe profesionale*. În cadrul conceptului de formare integrată multispecializată faţă de mai multe boli infecţioase, formarea epidemiologilor de teren va oferi competenţe generale de supraveghere şi intervenţie faţă de multe boli, posibil de aplicat practic la toate nivelurile asistenţei sanitare, răspunzând oricăror necesităţi indiferent de boală. Aceasta poate fi decisivă în cazul izbucnirii unor focare de boli neprevăzute de sistemul de prognoză. Acelaşi concept trebuie abordat în formarea specialiştilor de laborator, mai ales pentru tehnici similare (microscopie, serologie etc.) folosite în diagnosticarea unor boli infecţioase diferite. Trebuie încurajată însuşirea unor cunoştinţe fundamentale de laborator de către epidemiologii de teren, respectiv a unor noţiuni fundamentale de epidemiologie de către personalul de laborator. Aceasta va asigura înţelegerea necesităţilor profesionale reciproce în activităţile antiepidemice conexe cu supravegherea. De asemenea, este esenţial ca în sistemul naţional de supraveghere să existe şi să funcţioneze mecanismele de feedback informaţional. Adoptarea unui concept integrat vizând raţionalizarea şi consolidarea activităţilor de supraveghere a bolilor transmisibile impune un *organism naţional* de coordonare, cu putere de decizie în reorientarea priorităţilor şi resurselor funcţie de evoluţia necesităţilor. Coordonarea naţională poate asigura supervizarea de ansamblu, identificarea unor acţiuni sinergice potenţiale şi elaborarea de norme pentru sistemul de supraveghere. *La nivel regional* este necesară o coordonare a activităţilor naţionale pentru stabilirea priorităţilor, standardizarea şi consolidarea capacităţii de reacţie epidemiologică şi de laborator faţă de diferite boli infecţioase. Adesea sunt necesare capacităţi regionale specifice de intervenţie (laboratoare regionale de referinţă, echipe regionale de răspuns antiepidemic, stocuri regionale de vaccinuri şi medicamente etc.). *La nivel internaţional*, necesitatea coordonării supravegherii se accentuează o dată cu intensificarea globalizării traficului şi comerţului.

Spectrul morbidităţii infecţioase reflectă dinamismul lumii microbiene. De aceea, sistemele naţionale de supraveghere şi control asupra bolilor transmisibile trebuie să îşi revadă periodic obiectivele. Priorităţile unui sistem naţional de supraveghere ţin seama de ponderea diferitelor boli infecţioase din ţară, dar şi de modificările regionale şi mondiale în epidemiologia bolilor şi de posibilul lor impact. O atenţie deosebită trebuie acordată apariţiei rezistenţei la substanţe antimicrobiene, posibilităţii apariţiei unor boli transmisibile noi, precum şi impactului unor modificări de mediu ambiant. În fine, trebuie ţinut seama de obiective mondiale cum ar fi programe de eradicare şi eliminare a unor boli. Dificultăţile legate de culegerea rapidă a datelor specifice unei boli au condus la *conceptul culegerii de informaţii despre sindroame*. Exemplul cel mai convingător este cel al programului de eradicare a poliomielitei, unde se supraveghează sindromul de paralizie acută flască (PAF). Sindromul PAF poate fi produs de factori infecţioşi sau neinfecţioşi, dar depistarea lui declanşează imediat alerta sistemului de supraveghere a poliomielitei. Deşi este nespecific, sistemul de supraveghere a unei boli prin sindroame are avantajul unei definiţii de caz stabile şi simple, a fiabilităţii (se raportează doar ceea ce se vede), a raportării imediate (fără examene de laborator), a acoperirii mai largi care permite depistarea bolilor emergente, plus evitarea efectului de etichetare şi apoi ostracizare/stigmatizare legat de unele boli.

Este necesar un *plan naţional de consolidare a supravegherii epidemiologice* a bolilor principale/prioritare din ţara respectivă. Succesul programelor naţionale de supraveghere depinde decisiv de nivelul voinţei politice şi de susţinerea financiară în această direcţie. Investiţiile în supraveghere trebuie să ţină seama de ceea ce deja s-a investit pentru susţinerea programelor de control, eliminare sau eradicare, transformând astfel de eforturi de durată limitată într-o întreprindere de lungă durată, concentrând eforturile, de exemplu, pe programul de eradicare globală a poliomielitei. Deoarece supravegherea bolilor este componentă de bază a sistemului informaţional sanitar naţional, ameliorarea sa şi a intervenţiei trebuie realizate în colaborare cu agenţiile de dezvoltare (internaţionale, guvernamentale sau non-guvernamentale). În mod cert, coordonarea supravegherii şi intervenţiei permite raţionalizarea ambelor activităţi, reduce costurile şi ameliorează eficacitatea globală a sistemului naţional de supraveghere. Edificarea sau consolidarea capacităţilor naţionale şi regionale trebuie să se bazeze pe patru elemente: formarea în epidemiologie, consolidarea laboratoarelor, ameliorarea infrastructurii mijloacelor de comunicaţie, acordarea unei atenţii speciale sectorului de asistenţă primară, public sau privat, care constituie prima linie în supraveghere.

Capacitatea autorităţilor de sănătate publică de a reacţiona rapid la sesizarea, indiferent de sursă, a unei izbucniri epidemice este esenţială pentru eficienţa şi credibilitatea întregului sistem de supraveghere. Conceptul competenţei polivalente a specialiştilor este

fundamental pentru ameliorarea sistemelor naţionale şi regionale de supraveghere. Trebuie precizaţi indicatorii de calitate ai sistemului de supraveghere şi de intervenţie polivalentă, folosind atât indicatori universal acceptaţi, cât şi cei specifici situaţiei naţionale şi sistemului naţional de supraveghere. Eficienţa şi eficacitatea sistemelor de control al bolilor transmisibile depind radical de calitatea sistemelor de supraveghere şi intervenţie asupra acestor boli la nivel naţional.

Conceptul de *supraveghere epidemiologică integrată* sau de supraveghere a mai multor boli include totalitatea activităţilor conexe cu supravegherea ca fiind un serviciu public comun, apelând la structuri, metode, personal şi alte resurse similare. Aceste activităţi cuprind funcţiile esenţiale ale supravegherii, depistarea şi înregistrarea cazurilor, confirmarea (clinico-epidemiologică şi de laborator) a cazurilor, raportarea cazurilor şi retroinformarea, analiza şi interpretarea datelor, măsurile care se impun (investigarea focarului, îngrijirea adecvată a cazurilor, activităţile preventive populaţionale, ajustarea programelor). Funcţiile de sprijin care permit o supraveghere eficace sunt: existenţa unor norme şi mijloace de supraveghere adecvate, formarea profesională, supervizarea, comunicarea, resurse adecvate şi suficiente, mijloace de laborator (4).

Evaluarea sistemelor de supraveghere

În 1988, CDC publica primul *Ghid pentru evaluarea sistemelor de supraveghere*, în dorinţa de a ameliora utilitatea publică a resurselor din acest domeniu. Principalele domenii pe care acel ghid le considera necesar a fi evaluate sunt: integrarea sistemelor de supraveghere şi de informare sanitară; stabilirea datelor standard; schimbul electronic de date sanitare; schimbări ale obiectivelor supravegherii pentru a ameliora capacitatea de răspuns a reţelei de sănătate publică la probleme nou apărute (14, 16, 30). Acesta este contextul în care CDC, în colaborare cu autorităţile sanitare, implementează Sistemul Naţional Electronic de Supraveghere a Bolilor, care va permite în final legarea şi integrarea electronică a tuturor sistemelor de supraveghere, cu folosirea unor metode standard, realizarea unei infrastructuri de comunicaţii unice, bazată pe principiile informaticii de sănătate publică, precum şi puncte de vedere comune şi unitare referitoare la accesul, schimburile şi confidenţialitatea datelor.

Evaluarea sistemelor de supraveghere epidemiologică în sănătatea comunitară urmăreşte să testeze dacă problemele de sănătate populaţională sunt monitorizate eficient, oferind şi soluţii pentru ameliorarea calităţii, eficienţei şi utilităţii sistemelor când este necesar. În esenţă, sunt evaluate caracteristicile de bază ale oricărui sistem de supraveghere: simplitatea, flexibilitatea, calitatea datelor, acceptabilitatea, sensibilitatea, capacitatea de predicţie pozitivă, reprezentativitatea, promptitudinea şi stabilitatea. În legătură cu aceste calităţi ale sistemelor de supraveghere, aspectele de informatică medicale vizate sunt: utilizarea de programe (hardware şi software) comparabile, interfaţă standard pentru utilizatori, format standard al datelor, codificare standardizată a datelor, control de calitate adecvat al datelor, aderenţa la standardele de confidenţialitate şi securitate a datelor. Evaluarea sistemelor de supraveghere trebuie să implice toate acele persoane şi instituţii care folosesc datele de supraveghere pentru promovarea stilurilor sănătoase de viaţă şi pentru prevenirea şi controlul bolilor şi traumatismelor: practicieni din domeniul sănătăţii publice, practicieni din domeniul asigurării sănătăţii, reprezentanţi ai comunităţilor afectate, oficialităţi guvernamentale la toate nivelurile, organizaţii profesionale şi particulare non-profit.

Evaluarea unui sistem de supraveghere epidemiologică în sănătatea comunitară implică descrierea a trei aspecte: *importanţa evenimentului* de sănătate supravegheat, reflectată de indici de frecvenţă (de exemplu, incidenţă, prevalenţă, morbiditate, mortalitate etc.) şi de exprimare sintetică a stării de sănătate a populaţiei (de exemplu, ani de viaţă ajustaţi calitativ), indicatori de gravitate (indici de spitalizare, indice caz/fatalitate etc.), inechităţi asociate, costurile asociate, gradul de prevenire posibilă, tendinţa clinico-epidemiologică posibilă a evoluţiei în lipsa intervenţiei profilactice, interesul public; *scopurile şi modalităţile de lucru* ale sistemului de supraveghere: existenţa şi respectarea definiţiei de caz, integrarea cu alte sisteme de supraveghere şi informare sanitară, prelucrarea oportună şi corectă a datelor, mijloacele informatice disponibile şi folosite, respectarea confidenţialităţii şi utilizării adecvate a datelor; *resursele operaţionale* ale sistemului: finanţarea, necesităţi de resurse umane, alte resurse (deplasări, formare profesională, consumabile, echipament tehnic, alte servicii conexe – telefoane, poştă, acces la internet, asistenţă informatică etc.). Evaluarea trebuie astfel orientată încât să asigure în final că resursele şi timpul disponibile sunt folosite cu maximă eficienţă. Se cer dovezi credibile despre performanţa sistemului de supraveghere, indicând nivelul de utilitate al sistemului prin prisma acţiunilor de prevenire şi control consecutive analizei şi interpretării datelor din sistem.

Analizarea calităţilor şi atributelor sistemului de supraveghere se referă la *simplitate*: cantitatea şi felul datelor necesare pentru depistarea unor evenimente de sănătate publică (conform definiţiei de caz), cantitatea şi felul altor date referitoare la cazurile depistate (demografice, comportamentale, de expunere), numărul instituţiilor implicate în primirea rapoartelor de caz, gradul integrării cu alte sisteme de supraveghere, metodele culegerii datelor, gradul de urmărire necesar pentru actualizarea datelor despre cazuri, administrarea datelor, metodele de analiză şi difuzare a datelor, necesităţile formative ale personalului, timpul necesar pentru întreţinerea sistemului; *flexibilitate*: capacitatea de adaptare a sistemului la schimbări ale necesităţilor de informare sau de operare ale sistemului cu aceleaşi resurse; *calitatea* datelor: în ce măsură datele înregistrate în sistem sunt complete şi valide; datele de înaltă calitate au un procent redus de răspunsuri „necunoscut" sau „necompletat"; calitatea datelor este influenţată de performanţa testelor de *screening* sau diagnostic, de calitatea chestionarelor, de competenţa personalului, de rigurozitatea administrării datelor; *acceptabilitatea* este reflectată de gradul de participare a partenerilor şi viteza cu care au acceptat participarea, indicele şi gradul de completare a chestionarelor (dacă se operează cu chestionare), indicele de raportare (de către medici, spitale, laboratoare), promptitudinea raportării cazurilor; acceptabilitatea unui sistem de supraveghere este influenţată de importanţa evenimentului pentru sănătatea publică, recunoaşterea contribuţiilor personale ale participanţilor, difuzarea datelor

finale către cei interesați, capacitatea sistemului de a răspunde la sugestii sau observații, consumul de timp raportat la timpul disponibil, ușurința și costul raportării, asigurarea legislativă a confidențialității datelor și capacitatea sistemului de a o proteja, prevederile legiferate privind culegerea și raportarea datelor, gradul de participare al comunității în care operează sistemul; *sensibilitatea* sistemului de supraveghere trebuie considerată la două niveluri: raportarea bolii sau evenimentului supravegheat, respectiv capacitatea de depistare a epidemiei și de monitorizare, evoluția dinamică a numărului de cazuri; pentru măsurarea sensibilității sistemului sunt necesare date externe sistemului spre a determina frecvența reală a fenomenului urmărit, validarea datelor culese prin sistem, precum și estimarea numărului total de cazuri sub supraveghere prin tehnici de captură-recaptură; un sistem de supraveghere scăzută poate fi menținut și util pentru monitorizarea tendințelor fenomenului supravegheat dacă sensibilitatea sistemului rămâne constantă în timp; *capacitatea de predicție pozitivă* (proporția de cazuri care prezintă deja evenimentul supravegheat) se bazează pe confirmarea cazurilor raportate de sistemul de supraveghere; efectul predicției pozitive asupra utilizării resurselor de sănătate publică trebuie luat în considerare la două niveluri – al depistării cazului și al depistării epidemiei; *reprezentativitatea* reflectă acuratețea cu care este descrisă apariția în timp a evenimentului supravegheat de către sistemul de supraveghere și distribuția lui în populație funcție de loc și persoană; reprezentativitatea ar fi reflectată de compararea caracteristicilor evenimentelor raportate cu cele ale tuturor acelor tipuri de evenimente existente; chiar dacă ultimul aspect este mai dificil de cunoscut, el poate fi reflectat de caracteristicile populației (vârstă, status socioeconomic, acces la asistență medicală, localizare geografică), tabloul clinic al bolii sau evenimentului, practicile medicale dominante, sursele multiple de date; este suficient studiul reprezentativității sistemului de supraveghere pe un eșantion de populație supravegheată; un beneficiu real din evaluarea reprezentativității sistemului este identificarea acelor subgrupuri de populație care ar trebui eliminate sistematic din raportare din cauza metodelor improprii de supraveghere care li se pot oferi/aplica; deoarece un sistem de supraveghere urmărește în principal să descopere grupuri cu risc crescut și apoi să orienteze și să evalueze măsurile de prevenire și control, la judecarea reprezentativității sistemului trebuie ținut seama de calitățile și slăbiciunile acestuia (erori, bias-uri, raportări diferențiate sau diferite pe subgrupuri de populație etc.); *promptitudinea* reflectă viteza cu care se desfășoară etapele sistemului de supraveghere, atât în ce privește depistarea cazurilor, cât și a epidemiei; *stabilitatea* sistemului de supraveghere se referă la capacitatea funcțională a sistemului (complet și prompt); se analizează omisiunile sistemului, timpul și costul necesare pentru reparații ale tehnicii utilizate, timpul efectiv (actual și optim) pentru toate etapele de activitate ale sistemului.

Concluziile evaluării unui sistem de supraveghere trebuie comparate cu standarde acceptate și acceptabile în domeniu. Ele trebuie să exprime clar dacă sistemul se adresează sau nu unei probleme importante de sănătate publică și dacă și-a atins obiectivele. Recomandările finale sunt fie de continuare a funcționării sistemului, fie de schimbare a acestuia, ținând seama de costurile sistemului și de atribuțiile sale. Adesea relansarea unui sistem de supraveghere este mai costisitoare decât menținerea lui cu ameliorările de rigoare necesare.

Terminologie folosită în supravegherea epidemiologică

Acceptabilitatea măsoară voința celor care conduc supravegherea și a celor care furnizează informații de a produce date cu mare acuratețe, consistență și în timp util. **Bolile raportabile** sunt boli care, în conformitate cu reglementările legiferate existente, trebuie raportate autorităților de sănătate publică sau altor factori de decizie cu autoritate pertinentă, atunci când apar astfel de cazuri de boală. **Bolile transmisibile** sunt boli produse de un anumit agent cauzal infecțios sau de toxina/toxinele acestuia, ca rezultat al transmiterii lui sau a derivatelor sale de la un subiect uman sau animal infectat sau de la o sursă de agent patogen, la un organism gazdă receptiv – în mod direct sau indirect, prin intermediul unui alt organism gazdă intermediară, al unui vector sau al unui factor neanimat din mediul de viață. **Caz** poate fi considerată acea persoană care are o anumită boală sau stare de sănătate sau condiție ce întrunește criteriile definiției de caz atunci când se urmărește supravegherea sau investigarea epidemiei; definiția de caz pentru scopurile supravegherii sau investigației nu trebuie să fie identică cu definiția clinică a cazului. **Clasificarea cazurilor** este gradată în caz, suspect/caz, probabil/caz, confirmat; clasificarea este utilă mai ales când raportarea cazurilor este extrem de importantă (de exemplu, febra Ebola) sau când există dificultăți în stabilirea diagnosticului de certitudine (de exemplu, când sunt necesare examinări de laborator specializate). **Contact (al unei surse de agent patogen)** poate fi considerată o persoană (sau un animal receptiv) care a venit în legătură cu un alt subiect uman sau animal bolnav ori purtător, sau cu un factor contaminat de mediu în așa fel încât a putut prelua infecția. **Definiția de caz** reprezintă un set de criterii care trebuie întrunite de către un subiect pentru a putea fi considerat drept caz de o anumită boală supravegheată sau investigată în contextul unei epidemii; definiția de caz se bazează pe criterii clinice, de laborator sau combinația acestora cu elemente de timp, loc și persoană. **Depistarea activă a cazului** desemnează procesul de găsire a cazurilor sau evenimentelor de sănătate supuse supravegherii. **Eliminarea** se referă la reducerea transmiterii cazurilor până la un nivel scăzut predeterminat (de exemplu, 1 caz de tuberculoză la un milion de locuitori). **Endemia** definește existența constantă a unui agent patogen sau a unei boli transmisibile într-o zonă geografică sau populație; termenul se poate folosi și referitor la prevalența infecției sau bolii în zona sau populația în cauză; expresia „boală endemică" are înțeles similar. **Epidemia** desemnează apariția, într-o populație sau regiune geografică bine precizate, a unei îmbolnăviri, a unui comportament specific legat de sănătate sau a altor evenimente legate de sănătate, cu o amploare sau la un nivel evident peste cel normal așteptat a se produce. Numărul cazurilor care indică prezența epidemiei variază cu agentul etiologic, mărimea și tipul populației, antecedentele infecțioase, momentul și locul apariției. **Eveniment de sănătate** este orice

eveniment legat de sănătatea unui individ (de exemplu, apariția unei îmbolnăviri, efecte secundare ale unei vaccinări, internarea în spital etc.). **Expunerea** exprimă situația de vecinătate sau contact cu o sursă de agent patogen astfel încât agentul să se transmită eficient la subiectul în cauză, dacă acesta este receptiv. **Flexibilitatea** măsoară capacitatea sistemului de supraveghere de a se adapta ușor la noi cerințe de raportare, ca răspuns la schimbările naturii, sau importanței unui eveniment de sănătate, a populației monitorizate sau a resurselor disponibile. **Gradele de generalizare/validitate/reprezentativitate** sunt cele trei grade de semnificație epidemiologică care se pot obține din prelucrarea informațiilor obținute de sistemul de supraveghere dintr-o populație țintă. **Gradul de raportare** arată proporția dintre numărul de raportări primite față de cel așteptat. Se exprimă ca „% raportări din total cazuri existente" (de exemplu, raportare 50% dacă au raportat jumătate din localitățile afectate, sau raportare 66% dacă sunt raportate 12 din 18 cazuri cunoscute). Un alt termen este **gruparea** unor evenimente sau boli relativ neobișnuite în timp și/sau în spațiu până la niveluri care se consideră a-l depăși pe cel așteptat a fi atins în mod întâmplător. **Incidența** arată numărul cazurilor de boală nou apărute într-o anumită populație și într-o perioadă precizată de timp. **Indicatorii de performanță** reprezintă anumite măsurători specifice referitoare la funcționarea sistemului de supraveghere sau de raportare, acceptate de participanții la sistemul de supraveghere. Se evaluează astfel raportarea (cât este de completă, oportună etc.) și acțiunile luate ca răspuns la informațiile oferite de supraveghere (de exemplu, procentajul cazurilor investigate sau supravegheate) și impactul măsurilor de supraveghere și control al bolii sau sindromului în cauză (de exemplu, procentajul izbucnirilor epidemice depistate prin sistem, reducerea numărului de cazuri după o anumită perioadă de timp). **Indicele de fatalitate a cazului** este proporția cazurilor de o anumită condiție care sunt fatale (decedează prin acea condiție) într-un anumit interval de timp. Indicele de fatalitate a cazului este redat în formula: *decese printr-o anumită boală într-o anumită perioadă x 100/cazuri diagnosticate de acea boală (în aceeași perioadă).* **Indicele de incidență** exprimă rata cu care apare în populație un eveniment nou de sănătate. Numărătorul este reprezentat de numărul evenimentelor noi apărute într-o anumită perioadă, iar numitorul – populația cu risc de a suporta respectivul eveniment în decursul acelei perioade de timp, uneori exprimându-se ca persoană-timp. **Indicele de prevalență** exprimă numărul total de persoane care prezintă o anumită boală la un moment dat sau în cursul unei anumite perioade de timp, raportat la populația totală expusă riscului sau bolii la acel moment sau la mijlocul perioadei de timp desemnate. **Infecțiile emergente** denumesc boli transmisibile, recent identificate și clasificate taxonomic și clinico-epidemiologic. La sfârșitul secolului XX erau peste 30 de astfel de entități, capabile să declanșeze epidemii periculoase: infecția cu HIV, febra de Ebola, sindromul pulmonar cu Hanta virus și alte febre virale hemoragice, infecția cu Campylobacter, encefalopatiile spongiforme transmisibile, boala legionarilor și boala Lyme. Unele păreau ca fiind entități nou ivite, altele existau de secole și au fost recunoscute doar recent din cauza unor schimbări ecologice sau ambientale care au crescut riscul infecțiilor umane. **Bolile infecțioase reemergente** definesc unele boli infecțioase „vechi", ca tuberculoza și sifilisul, care au înregistrat o recrudescență semnificativă din cauza schimbărilor complexului de condiții gazdă-agent etiologic-mediu. **Izbucnirea epidemică** este o epidemie limitată la creșterea localizată a incidenței unei boli (de exemplu, într-o localitate sau într-o colectivitate instituțională). **Periodicitatea** desemnează repetarea periodică a modului de manifestare a unui fenomen sau eveniment de sănătate, mai ales repetarea unor valori comparabile, cum ar fi epidemiile de hepatită A sau de scarlatină. **Pragul (tezaurul) epidemic** precizează mărimea minimă (număr sau densitate) a populației receptive necesară pentru izbucnirea unei epidemii de o anumită boală. **Prevalența** exprimă numărul total al cazurilor de o anumită boală într-o anumită populație, fără a face deosebire între cazurile vechi și nou apărute. Prevalența poate fi înregistrată ca situație de moment (prevalență de moment) sau pe durata unei perioade date de timp (perioadă de prevalență). **Promptitudinea raportării** este arătată de proporția rapoartelor așteptate a fi primite la o anumită dată (fixă) în cadrul unui sistem de raportare. **Purtător** este acel om sau animal care poartă un anumit agent patogen, în lipsa simptomelor clinic manifeste, el constituind o sursă potențială. Starea de purtător poate fi: *purtător preinfecțios* (viitorul bolnav aflat în perioada de incubație), *purtător sănătos* (găzduiește agentul patogen și-l poate disemina perioade variabile de timp) și *purtător fost bolnav, convalescent* sau *cronic*. **Raportarea** este acțiunea prin care cazurile (în diferite forme de manifestare epidemiologică) sunt aduse la cunoștința autorităților sanitare sau comunicate oficial către OMS. **Raportarea sindromului** constă în raportarea evenimentului de sănătate pentru care definiția de caz se bazează pe sindrom, și nu pe o boală anume (de exemplu, sindrom febril hemoragic acut, sindrom acut respirator). **Raportarea zero** sau raportarea de zero cazuri înseamnă că nu s-au depistat cazuri la nivelul unității de raportare. Aceasta presupune că, la nivelul ierarhic imediat superior al sistemului de supraveghere și raportare, participanții nu au transmis date ori s-a pierdut sau s-a neglijat raportarea unor cazuri. **Raportul supravegherii** se face regulat, cuprinzând informații specifice asupra bolii și supravegherii în sine. Sunt prezentate atât aducerile la zi ale tabelelor și graficelor standard, cât și informații despre epidemia supravegheată. Uneori se prezintă și date despre performanțele participanților la supraveghere, folosind indicatori de performanță prestabiliți de comun acord. **Rata de atac** reprezintă incidența cumulativă a infecției într-un grup observat un timp în cursul unei epidemii (echivalentul românesc = indice de contagiozitate). Ea poate fi determinată empiric prin identificarea cazurilor clinice și/sau prin metodele seroepidemiologiei. Dimensiunea temporală fiind incertă sau arbitrar stabilită, aproape că nu este considerată o rată. **Retro-informarea (feedback informațional)** reprezintă procesul de transmitere regulată a analizelor și rapoartelor referitoare la sistemul de supraveghere a unor boli, astfel încât toți cei interesați să fie informați asupra tendințelor și performanței. **Sensibilitatea supravegherii** arată capacitatea sistemului de supraveghere sau de raportare de a depista evenimente reale (proporția dintre numărul total al evenimentelor de sănătate determinate prin supraveghere și cel determinat independent prin mijloace de mai mare precizie).

Serosupravegherea este o metodă de supraveghere a bolilor transmisibile prin determinarea markerilor imunologici ai bolii în populaţie sau în subpopulaţii. **SIG (Sistemul Informatizat Geografic)** reprezintă un program informatizat computerizat, cu personal desemnat pentru a înregistra, stoca, actualiza, manevra, analiza şi afişa toate formele de informaţii raportate geografic. Este în primul rând un sistem de informare cu variabilitate geografică, care permite utilizatorilor să prelucreze, vizualizeze şi analizeze cu uşurinţă date sau informaţii spaţiale. SIG poate fi folosit pentru producerea de modele arătând tendinţele în timp şi spaţiu ale stărilor de sănătate supravegheate. Recepţionarea prin sateliţi şi prin senzori la distanţă măreşte forţa şi importanţa metodei (de exemplu, depistarea zonelor cu risc de malarie). **Sindrom** constituie un ansamblu de simptome şi semne clinice care coexistă mai frecvent decât asigură întâmplarea bazată pe presupunerea existenţei lor independente şi caracterizează o anumită stare patologică. **Sistemul de alertare precoce** constituie un procedeu în cadrul supravegherii bolilor transmisibile pentru depistarea cât mai precoce a cazurilor sau a oricărei abateri de la normal a fenomenului supravegheat. De regulă este legat funcţional de depistarea cazurilor. **Sistemul de raportare (semnalizare) a situaţiilor excepţionale** este un sistem manual sau automat de analiză a datelor care calculează pragul epidemic minim pentru depistarea precoce a epidemiilor sau focarelor. **Sistemul de raportare** este procesul specific prin care se raportează îmbolnăvirile. Este dependent de importanţa bolii şi de tipul de supraveghere. **Specificitatea supravegherii** măsoară cât de rar se depistează evenimente de sănătate false printr-un sistem de supraveghere, adică numărul subiecţilor identificaţi prin sistemul de supraveghere ca neavând boala sau factorul de risc, raportaţi la numărul tuturor celor care nu prezintă acea boală sau factor de risc. **Studiul** este investigaţia epidemiologică prin care se culeg sistematic datele necesare supravegherii. De obicei se efectuează într-un eşantion din populaţie şi pentru o perioadă dată de timp, fără a avea caracterul continuu al supravegherii. Dacă se repetă cu regularitate, studiile pot deveni instrumentul de bază în supraveghere. **Supravegherea activă** reprezintă operaţiunile de raportare, în mod activ şi regulat, de către participanţii la sistemul de supraveghere, a bolii supusă supravegherii, fără a aştepta raportarea periodică uzuală. **Supravegherea bazată pe cazuri** este caracterizată prin culegerea de date specifice fiecărei entităţi supravegheate (de exemplu, paralizii acute flasce pentru poliomielită). **Supravegherea comunitară** se bazează pe datele raportate din comunitate de către membri ai acesteia, prin sistemul activ (caută cazurile) sau pasiv (raportează cazurile cunoscute). Poate fi utilă în cursul epidemiilor a căror definiţie de caz a sindromului este practică (de exemplu, Supravegherea epidemiei de febră Ebola în Africa). **Supravegherea consolidată** se caracterizează prin adăugarea de date celor culese prin supravegherea de rutină, care rămâne baza de la care se pleacă în orice supraveghere a oricărei boli. Datele suplimentare pot proveni de la anchetatori, de la bolnavi, de la laborator sau din alte baze de date de supraveghere. **Supravegherea cu ajutorul sistemului santinelă** constă în culegerea datelor necesare supravegherii dintr-un eşantion, randomizat sau nu, de locuri de colectare a datelor servind ca indicator pentru restul populaţiei, cu scopul de a identifica precoce cazurile de boală sau de a obţine data indicatoare despre tendinţele de evoluţie ale bolii sau ale evenimentului de sănătate supravegheat, de exemplu, monitorizarea gripei pentru a evalua eficienţa vaccinopreventiei. O particularitate a sistemului santinelă este aceea că se aplică într-o populaţie prezentând o anumită caracteristică (testarea serologiei luetice la gravide ca indicator al endemiei luetice în populaţia generală). Sistemul santinelă nu este acceptabil pentru situaţiile în care fiecare caz de boală depistat impune intervenţia în focar (de exemplu, poliomielita). Sistemul santinelă impune folosirea unei definiţii de caz şi a unor protocoale de lucru, toate standardizate, pentru a se putea evalua validitatea comparaţiilor temporale şi geografice, în pofida lipsei de validitate statistică a eşantionării. În zooantroponoze se pot folosi şi animalele drept santinele. **Supravegherea de laborator** pleacă de la izolarea unui anumit agent etiologic în laborator. **Supravegherea de rutină** presupune culegerea sistematică regulată de date caracteristice pentru a monitoriza o boală sau un eveniment de sănătate. **Supravegherea de spital** pleacă de la date obţinute de la cazurile internate în spital prezentând entitatea de supravegheat. **Supravegherea** este procesul sistematic de culegere, ordonare şi evaluare a datelor pertinente despre starea sănătăţii unei populaţii, cu diseminarea promptă a rezultatelor către cei care sunt interesaţi să le cunoască, mai ales dacă pot interveni prin acţiuni specifice. **Supravegherea intensificată** reprezintă modalitatea de actualizare a datelor, trecând de la sistemul de supraveghere pasivă la cea activă, pentru un motiv bine fondat şi pentru o perioadă limitată (de regulă din cauza unei izbucniri epidemice). În acest context, sistemul de supraveghere devine mult mai sensibil; tendinţele seculare trebuie interpretate mai prudent. **Supravegherea pasivă** are la bază raportările periodice, fără a avea loc raportări active de cazuri de către participanţii la supraveghere. **Tendinţa seculară (temporală)** arată schimbările înregistrate în modul de manifestare a unei boli de-a lungul timpului, în general decenii sau secole.

Bibliografie

1. ***, An integrated approach to communicable disease surveillance; *WER*, 2000, 75, 1-8.
2. ***, A geographical information system is a computer system for capturing, storing, checking, integrating, manipulating, analysing and displaying data related to a position on a surface, http://www.agi.org.uk/pag-es/dict-ion/dict-agi.htm.
3. ***, Role and use of Geographic Information Systems (GIS) and mapping for epidemiological surveillance; Annex 3, *WHO*, 2000.
4. ***, Assessment of the national communicable disease surveillance and response system, Ethiopia; *WER*, 2001, 76, 9-16.
5. ***, Communicable disease control in complex emergencies; *WER*, 2000, 75, 409-411.
6. ***, Criteria used in compiling the infected area list; *WER*, 2001, 76, 216-220.
7. ***, Forecasting in communicable diseases (I); *WER*, 2000, 75, 80-83.
8. ***, Forecasting in communicable diseases (II); *WER*, 2000, 75, 126-129.

9. ***, Geographical information system (GIS); *WER*, 1999, 74, 281-285.
10. ***, Global surveillance of emerging and re-emerging diseases – A pilot sentinel network project; *WER*, 2001, 76, 218-224.
11. ***, Global surveillance of epidemic-prone infectious diseases; *WER*, 2000, 75, 270-274.
12. ***, Infectious diseases surveillance update; *Infect. Dis.*, 2001, 0, 1, 410-414.
13. ***, Monitoring of antimicrobial consumption, Denmark; *WER*, 1999, 74, 416-417.
14. ***, *Protocol for the assessment of national communicable disease surveillance and response systems. Guidelines for assessment teams*; *WHO*/CDS/CSR/ISR/2001.2.
15. ***, Resistance monitoring in Denmark, 1997 – DANMAP; *WER*, 1999, 74, 125-127.
16. ***, Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems; *MMWR*, 2001, 50, 1-35.
17. Brachman P.: Surveillance. În: *Bacterial Infections of Humans. Epidemiology and control*; Evans A.S. & Brachman P.S. (coord.), 2nd ed., Plenum Medical Book Company (New York, Londra), 1991, 59-72.
18. Buehler J.B.: Surveillance. În: *Modern Epidemiology*; Rothman K.J. & Greenland S. (coord.), Lippincot-Raven Publishers, 1998, 435-457.
19. Cash R.A., Narasimhan V.: Impediments to global surveillance of infectious diseases: consequences of open reporting in a global economy; *Bull WHO*, 2000, 78, 1358-1367.
20. Chin J.: Surveillance and Reporting of communicable Diseases. În: *Control of communicable Diseases Manual*; 17th ed., APHA, 2000, xxv-xxix.
21. Choi B.C.K., Mowat T.: Vision of a rapid, flexible, cost effective, survey-based public health surveillance system; *J.Epidemiol. Comm. Health*, 2001, 55, 612-618.
22. Choi B.C.K., Bonita R., McQueen D.V.: The need for global risk factor surveillance; *J. Epidemiol. Comm. Health*, 2001, 55, 170-175.
23. Evans A.: Surveillance and seroepidemiology. În: *Viral Infections of Humans. Epidemiology and control*; Evans A.S. (coord.), 3rd ed., Plenum Medical Book Company (New York, Londra), 1991, 51-76.
24. Hanslik T., Boelle P.Y., Flahault A.: Setting up a specific surveillance system of community health during mass gatherings; *J. Epidemiol. Comm. Health*, 2001, 55, 683-684.
25. Klaucke D.N., Buehler J.B., Thacker S.B. et al.: Surveillance Coordination Group: Guidelines for Evaluating Surveillance System; *MMWR*, 1988, 37, 1-14.
26. Last J.M.: A Dictionary of Epidemiology; 4th ed., *Oxford University Press*, 2001, 174-175.
27. Noah N.D.: Microbiology. În: *Oxford Textbook of Public Health*, vol. 2, 3rd ed., 1997, 929-949.
28. Picavet H.S.J.: National health surveys by mail or home interview: effects on response; *J. Epidemiol. Comm. Health*, 2001, 55, 408-413.
29. WHO, 1997: Protocole pour l'évaluation des systèmes de surveillance épidémiologique. *WHO*/EMC/DIS/97.2.

Capitolul VI

Prevenția

Aurel Ivan

„Măsura vieții omului este în funcție de buna folosire a ei, nu de lungime" – Plutarh
„Nu-i totul să trăiești, ci să trăiești sănătos" – Martial
„Măsura tuturor lucrurilor este omul" – Protagoras

Definiție

Prevenția poate fi definită ca reprezentând totalitatea acțiunilor întreprinse în absența bolii pentru a menține această situație o perioadă de timp cât mai lungă (27). Într-o definire mai completă, prin prevenție înțelegem ansamblul măsurilor medicale, sociale, economice, tehnice și politice, incluse în acțiuni loco-regionale, naționale sau colaborativ-internaționale, care pot asigura reducerea riscurilor de apariție și extindere a unei boli la nivel populațional (17, 23). Cu alte cuvinte, definim prevenția ca reprezentând totalitatea metodelor și mijloacelor folosite în scopul asigurării cunoașterii riscurilor pentru sănătate, a neutralizării acțiunii acestora, depistării grupurilor populaționale cu risc crescut, evitării constituirii proceselor epidemiologice și depistării stărilor de preboală și boală, în faze cât mai precoce (27, 40, 43). Obiectivele prevenției se pot realiza în cadrul operațiunilor specifice medicinei omului sănătos, a medicinei preventive, prin acțiuni incluse în programe prevenționale cu variate cuprinderi temporale și spațiale.

Prevenția, de la trecut la prezent

Evitarea acțiunii unor factori ai mediului, în care omul își desfășoară activitățile caracteristice vieții sale de la naștere până la moarte și care ar putea degrada funcțiile și structurile organismului, nu constituie o preocupare nouă. De la începuturile existenței sale, omul, într-un fel sau altul, a luptat pentru apărarea sănătății împotriva diverselor agresiuni provenite din mediul său de viață. Medicina (antică, indiană, chineză, arabă, greacă, romană, ebraică ș.a.) a promovat prevenția atât în direcția relației cu factorii naturali, cât și în ceea ce

priveşte comportamentele cotidiene ale omului. Astfel, în medicina chineză de acum 2000 de ani, activitatea medicului era apreciată în raport cu eficienţa practicilor de protecţia sănătăţii. În medicina arabă, cu un mileniu în urmă, se menţiona că : „Scopul medicinei este de a întreţine şi a apăra sănătatea şi uneori de a vindeca boala" (27). Hipocrat a sintetizat magistral orientarea prevenţională a medicinei dinainte şi din timpurile sale în dictonul: „Este mai uşor să previi decât să tratezi o boală" (28). Este bine cunoscută valoarea acţiunilor de prevenţie, din timpuri imemorabile, privind supraalimentaţia, sedentarismul, alcoolismul, pelagra, scorbutul, infecţiile puerperale, variola, pesta, holera etc.

Conturarea unei adevărate concepţii şi a unei metodologii de prevenţie s-a realizat treptat, pe măsura dezvoltării societăţii umane care a însemnat, în acelaşi timp, şi apariţia de noi surse generatoare de factori de agresiune asupra organismului uman. Prevenţia s-a impus deci ca o modalitate de asigurare a unui echilibru între ceea ce însemna beneficiu pentru calitatea vieţii şi ceea ce reprezenta risc pentru aceasta. În acest mod, prevenţia s-a transformat într-o luptă pentru conservarea calităţii vieţii, devenind un imperativ al tuturor timpurilor. O calitate superioară a vieţii a fost dintotdeauna legată de starea de sănătate, de absenţa bolii, o bună condiţie fizică, mentală şi socială şi o dezvoltare naturală armonioasă. O asemenea stare se poate realiza pentru întreaga populaţie, în condiţii social-economice şi politice în care grija pentru sănătate să constituie obiectivul primordial, realizându-se condiţii propice de mediu înconjurător, natural şi social, capabile să asigure promovarea sănătăţii generaţiilor prezente şi viitoare. În acest context, sănătatea populaţiei este considerată o condiţie importantă a dezvoltării social-economice, iar cele mai valoroase sunt considerate a fi investiţiile pentru sănătatea omului.

Obiectivele împotriva cărora prevenţia îşi direcţionează arsenalul său de luptă au fost şi sunt complexe, ca şi însăşi viaţa. Într-o primă etapă, agresorul principal era reprezentat de nenumăraţi agenţi microbieni şi parazitari a căror acţiune asupra organismului uman se finaliza prin determinarea îmbolnăvirilor de natură infecţioasă. Caracterul acut şi extensiv al acestor îmbolnăviri a necesitat, veacuri de-a rândul, mobilizarea tuturor forţelor de luptă prevenţională, de valoare diferită de la o epocă la alta. Este vorba, din fericire, despre o luptă care a dus la momente cu adevărat de importanţă istorică: eradicarea unora dintre aceste boli, cum este cazul variolei şi, mai recent, al poliomielitei, aducerea sub control a pestei, holerei, tetanosului, difteriei, rujeolei etc. şi stăvilirea procesului epidemiologic al multora dintre celelalte. Dacă ar fi să ne referim numai la unul dintre aspectele activităţii prevenţionale în acest domeniu, şi anume cel al vaccinărilor, putem afirma că acestea constituie şi astăzi o armă preventivă redutabilă şi în continuă perfecţionare. Dar prevenţia bolilor transmisibile (BT) a necesitat şi necesită eforturi ştiinţifice, sociale şi financiare cu totul deosebite.

În prezent, ideea de sănătate a omului ca individ a fost înlocuită cu cea a sănătăţii întregii colectivităţi umane. Sănătatea a căpătat un interes public, fiind asigurată într-un cadru organizatoric modern. Acţiunile complexe de supraveghere prevenţională a sănătăţii populaţiei pe scară naţională, ca şi întregul sistem de ocrotire a sănătăţii sunt incluse în activităţile economice ale fiecărui stat (3, 10, 22, 39).

Este însă tot atât de adevărat pentru România, cât mai ales pentru zonele subdezvoltate ale lumii, că prevenţia BT are încă multe obiective de realizat. Se cunoaşte că, în unele arii geografice, milioane de oameni cad victime malariei, tuberculozei, tusei convulsive, bolilor diareice, rujeolei, tetanosului, meningitei epidemice şi multor boli care sunt, aproape total, eliminate din ţările industrializate. La acestea se adaugă emergenţa unor boli, cum este HIV/SIDA, prionozele ş.a., care ridică noi şi complexe probleme de prevenţie. În prezent, populaţia multor ţări este expusă efectelor binefăcătoare ale civilizaţiei. Se ştie însă că în aceste ţări, în general intens industrializate, omul trebuie să facă faţă acţiunii unor factori de agresiune cu risc pentru sănătate. Parte dintre aceşti factori sunt cuprinşi în noţiunea de „poluare" a mediului înconjurător. La aceşti factori fizici şi chimici, industrializarea şi urbanizarea adaugă stresurile psihoemoţionale, sedentarismul, tabagismul, alcoolismul, consumul de droguri şi o alimentaţie dezechilibrată. Aceste noi condiţii determinate de „fenomenul civilizaţiei" au creat un echilibru fragil între condiţiile mediului natural şi social şi posibilităţile omului de a se adapta în scopul conservării stării de sănătate. În cadrul acestor interrelaţii de mare complexitate, omul nu reuşeşte adesea să învingă agresiunea factorilor variaţi care acţionează asupra sa. Aşa se explică apariţia şi extinderea unei noi patologii dominate de frecvenţa bolilor cardiovasculare, cancerului, bolilor cronice ale aparatului respirator, bolilor psihice, reumatismale, de nutriţie, dentoparodontale, malformaţiilor congenitale, accidentelor etc. (6, 9, 14, 17, 25, 42).

Fiinţa umană, ca existenţă fizică, psihică şi socială, apelează la prevenţie pentru a-şi asigura posibilitatea elaborării unei strategii defensive în lupta pentru relaţii echilibrate cu natura, societatea şi cu propria sa fiinţă, cu mediul său intern. Pentru a preveni degradarea stării de sănătate a omului contemporan sunt elaborate programe menite să asigure anihilarea acţiunii factorilor de risc şi descoperirea formelor incipiente de îmbolnăvire. În afara unor măsuri cu impact populaţional general, prevenţia se adresează cu mijloace şi metode specifice vârstei copilăriei şi a celei înaintate, ambele fiind categorii de populaţie cu riscuri particulare în faţa agresiunii cauzatoare de variate stări morbide. Medicina modernă, tot mai mult orientată spre prevenţie, îşi îndreaptă eforturile în direcţia realizării unui echilibru durabil între om şi mediul său de viaţă şi de muncă, deoarece dezechilibrele îl fac pe om vulnerabil la boli. De aceea, obiectivul major al serviciilor de sănătate este de a proteja mediul înconjurător, natural şi social, pentru a promova astfel sănătatea populaţiilor (42). Complexul de acţiuni care pot fi cuprinse în vasta operaţiune de apărare a sănătăţii nu poate a fi realizat numai de către corpul medico-sanitar. În primul rând, fiecare individ trebuie să fie interesat în protecţia sănătăţii sale, a colectivităţii căreia îi aparţine (41, 43). După o perioadă de dominare a medicinei diagnosticului şi tratamentului omului bolnav, omenirea redescoperă binefacerile medicale şi social-economice ale medicinei prevenţionale. Astfel, noile orientări din medicina contemporană pregătesc condiţiile pentru ca secolul XXI să fie al prevenţiei (27). Din punct de vedere istoric, prevenţia s-a dovedit a fi deosebit de eficientă deoarece intervine în „scurtcircuitul" individului cu mediul său natural şi social. Rezolvarea marilor probleme ale sănătăţii

impune modificarea comportamentului omului, refacerea circuitelor normale dintre el şi mediul înconjurător (2, 22, 41, 54). Eficienţa medicală şi social-economică a prevenţiei a fost dovedită în lupta cu BT, iar în prezent aceasta se adresează şi bolilor netransmisibile (BNT). În eforturile pentru promovarea prevenţiei, este necesar să se învingă o seamă de concepţii greşite cu răspândire la nivel populaţional, dar şi în rândurile corpului medico-sanitar. Eficienţa programelor prevenţionale depinde de axarea obiectivelor acestora pe coordonatele modului de viaţă, influenţând anumite structuri comportamentele. Programele trebuie ca, în final, să asigure un echilibru între dreptul individului de a alege şi obligaţia societăţii de a promova sănătatea populaţională.

Urmare a implicaţiilor revoluţiei tehnico-ştiinţifice şi în domeniul medicinei, „oamenii privesc cu interes către tehnicitatea medicinei curative, către înalta tehnicitate a acesteia, şi mai puţin spre sănătate şi prevenire". De aceea, „oamenii sunt, în general, mai puţin dispuşi să participe în mod activ la acţiunile prevenţionale, considerând că medicina preventivă intervine prea mult în viaţa lor, creându-le anxietate, obsesii şi chiar panică. Anumite categorii populaţionale consideră că medicina se serveşte de ideea magică a prevenţiei pentru a-şi asigura stăpânirea ei asupra vieţii omului, exploatând temerile sale şi voind să-i dicteze o viaţă dominată de grija de a supravieţui". Se impune deci ca prin măsuri educaţionale „să-i convingem pe oameni să-şi asume răspunderea sănătăţii, prevenţia să fie astfel prezentă în mintea fiecăruia" (27). În ceea ce-i priveşte pe medici, din nefericire, mulţi dintre ei continuă să conceapă profesia lor ca pe o practică a diagnosticului şi tratamentului, neglijând prevenţia. Se poate deci aprecia că preţul social al sănătăţii nu poate permite „anarhia în conduita faţă de sănătate", lăsând fiecărui individ libertatea de a face ceea ce vrea cu sănătatea sa. Sănătatea populaţională este o problemă de stat şi priveşte naţiunea în ansamblul ei. „Relaţia dintre sănătate şi societate apare ca un indicator important al aprecierii bunăstării generale, al dependenţei tot mai strânse dintre medicină şi progresul social uman, al însuşirii ei de a contribui în mod esenţial la bunăstarea fizică, psihică şi socială a colectivităţilor umane. Progresul economic este dependent de asigurarea stării de sănătate a populaţiei, iar sub impulsul tehnicii contemporane, dinamica vieţii sociale şi economice cere integrarea medicinei şi a medicului în procesele devenirii social-economice." (26, 32) Prevenţia, ca atitudine generală, va mai constitui, încă multă vreme, un obiectiv care urmează să fie rezolvat. În numeroase cazuri, prevenţia primară şi secundară rămâne un deziderat. Cauzele şi mecanismele unor boli sunt necunoscute sau insuficient cunoscute, şi atunci este necesar să intervină medicina omului bolnav, deşi în orientările generale, pe plan mondial, medicina preventivă în ansamblul ei are perspective apreciabile. Importanţa ei, privită din punct de vedere medical şi social-economic, creşte continuu. În realizarea practică a prevenţiei se întâmpină dificultăţi care, între altele, ţin de interferenţele dintre ştiinţa medicală şi realităţile sociale ce ajung să creeze un complex problematic greu de rezolvat. „Prevenţia trebuie să-l apere pe om şi societatea omenească, viaţa, în general, de tot ce o ameninţă, virtual sau iminent, să o apere adică de rău. Această apărare ridică probleme numeroase şi dificil de rezolvat, întrucât oamenii realizează la fel de greu şi conştiinţa nemuririi, şi perisabilitatea vieţii. Sunt mai degrabă înclinaţi să evite întrebările grave şi să amâne răspunsurile şi hotărârile în consecinţă, asigurându-şi, prin aceasta, fericirile efemere, cotidiene" (17).

În unele cazuri, prevenţia înseamnă intrarea în joc, spontan sau dirijat, a unor sisteme de autoreglare, întemeiate pe înţelepciunea renunţării. La aceasta însă se mai adaugă faptul că prevenţia presupune adesea mobilizarea unor resorturi social-economice, ceea ce pentru medic necesită noi preocupări şi mai ales cooperări dificile cu domenii nemedicale (Fig. 1). Este acum unanim recunoscut că e totuşi de preferat prevenţia decât asistarea şi intervenţia în fenomene deja desfăşurate, pentru că acestea interferează inevitabil cu factori extramedicali şi atunci sunt mai greu de schimbat, de reorientat.

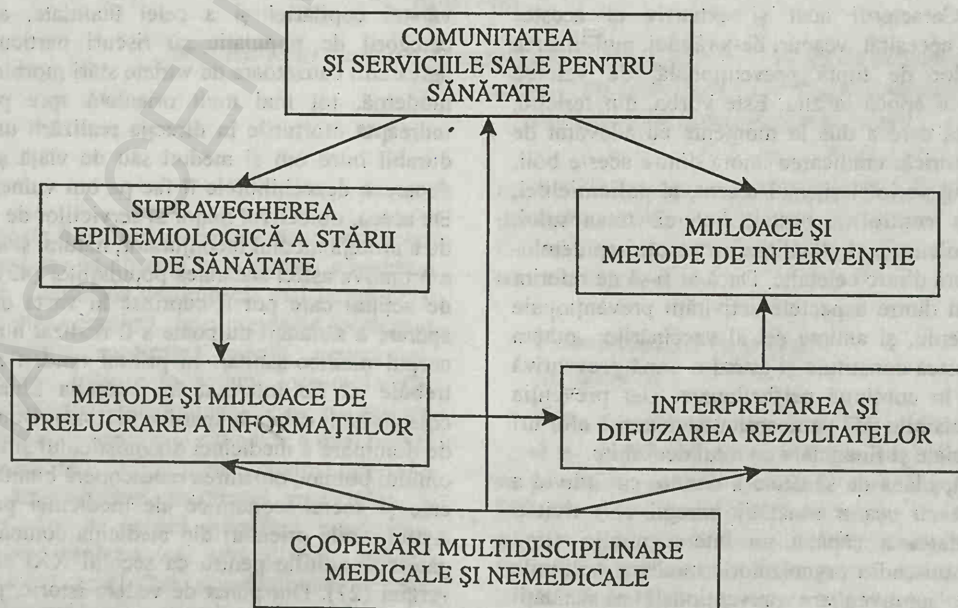


Fig.1. *Intervenţia epidemiologiei în procesul de promovare a sănătăţii*

Este important să reţinem cât de actuale sunt ideile emise în lucrarea *Médecine est médecins de demain* de către H. Mahler, fost director general al OMS, care spunea că: „Tendinţa care nu mai concordă cu cerinţele actuale de a pregăti un medic ce vede numai bolnavul, practică o medicină terapeutică sofisticată, la costuri care devin astronomice, se adresează unui număr restrâns de persoane, uneori bolnavi în faza terminală sau care se ocupă numai de cazurile rare, excepţionale chiar, trebuie înlocuită cu preocuparea de a pregăti medici care să prevină boala prin supraveghere epidemiologică a colectivităţilor, medic al colectivităţilor, preocupat de omul total, în interrelaţiile sale cu semenii săi, cu natura şi societatea. Aceasta este o necesitate medicală şi social-economică a prezentului şi viitorului" (27).

Orientarea spre prevenţie, spre medicina omului sănătos, a făcut ca pentru prima dată în existenţa umană să se pună atâtea speranţe în protejarea şi promovarea sănătăţii la scară planetară. Omenirea consideră ca posibil de realizat un resort eficient de protecţie împotriva bolilor, suferinţei şi morţii (28, 39, 42, 44, 53).

Treptele prevenţiei

În funcţie de obiectivele de rezolvat, putem descrie trei trepte ale prevenţiei: primară, secundară şi terţiară (27) (Fig. 2). *Prevenţia primară* constituie preocuparea prioritară a medicinei preventive şi are ca obiective principale: supravegherea epidemiologică populaţională, bazată pe programe, deci activă, multidisciplinară, realizând cunoaşterea factorilor de agresiune pentru sănătate; depistarea indivizilor sau a segmentelor de grup populaţional cu risc major faţă de acţiunea anumitor factori de agresiune; elaborarea, aplicarea şi evaluarea eficienţei medicale şi social-economice a unor metode şi mijloace de neutralizare a acţiunii factorilor de agresiune şi de realizare a protecţiei sănătăţii populaţionale. *Prevenţia secundară* constituie, de asemenea, o preocupare a medicinei preventive, care se execută în cadrul aceloraşi operaţiuni tip *screening* epidemiologic şi urmăreşte depistarea indivizilor sau a segmentelor de grup populaţional care au suportat anumite agresiuni asupra sănătăţii, evidenţiate prin unele dezechilibre homeostatice, în stadii reversibile, fără evidenţiere clinică (stări de preboală). În anumite circumstanţe, realizarea prevenţiei secundare implică cooperări clinice şi de laborator. *Prevenţia terţiară* constituie treapta în care intervenţia spitalului este obligatorie. Astfel, în cadrul activităţilor pentru realizarea prevenţiei primare şi secundare este posibil să se depisteze şi cazuri de boală, în anumite stadii de evoluţie, cu forme variate de gravitate, ignorate din motive care ţin de entitatea nosologică morbidă sau de nivelurile educaţionale. Aceste cazuri necesită spitalizare şi terapie reparatorie-recuperatorie.

Privită după alte criterii şi având în vedere obiectivele şi direcţiile de acţiune, prevenţia poate îmbrăca aspecte concrete, „ţintite", cu particularizări deosebite. În aceste situaţii, vorbim despre prevenţia BT şi BNT, cu particularizări pe boli sau grupuri de boli, în raport cu aparatul sau sistemul afectat (boli ale aparatului respirator, digestiv, cardiovascular etc.).

Programul prevenţional, direcţionat spre evitarea unei anumite maladii (gripă, rujeolă, infecţii cu streptococ betahemolitic grup A sau cu meningococ, etc.), va include măsuri de: *prevenţie generală* (supravegherea grupurilor cu risc crescut, educaţie pentru cooperare populaţională la igienizare cotidiană, decontaminare, dezinsecţie, deratizare etc.); *prevenţie specială* (după caz: antibiotice, antivirale, Ig standard etc., pentru persoane şi grupuri restrânse, dar expuse ocupaţional sau prin modul de viaţă; numai la indicaţia medicului) şi *prevenţie specifică* (în funcţie de situaţie şi disponibilitate: vaccinuri, Ig specifice).

În privinţa forţelor care realizează prevenţia, ele au un caracter multisectorial, ceea ce determină împărţirea prevenţiei în: *medico-sanitară, socioeconomică* şi *populaţională*, astfel că activităţile celor trei categorii sociale: sistemul medico-sanitar, structurile socioeconomice şi colectivităţile populaţionale se completează, ridicând nivelul eficienţei acţiunilor de promovare a sănătăţii (5, 8, 11, 21, 22, 42, 47).

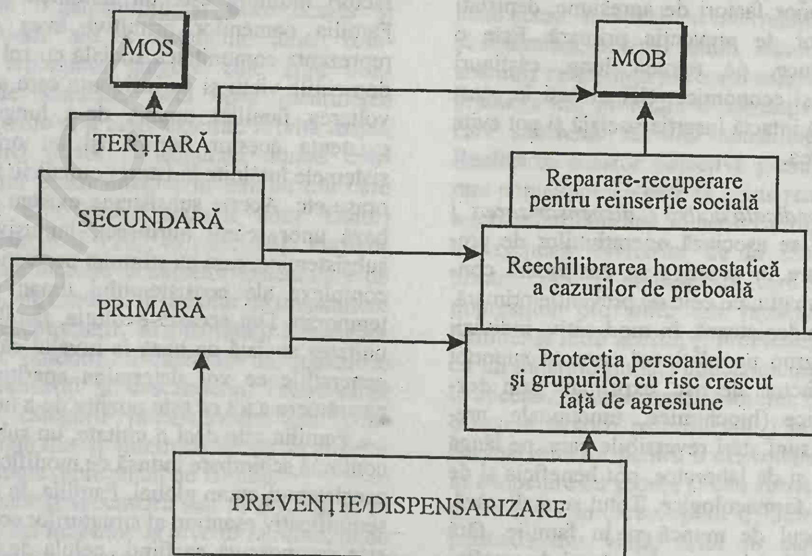


Fig.2. *Treptele prevenţiei şi recuperării*

Supravegherea medicală activă a grupurilor cu risc („dispensarizarea”)

Activităţile necesare finalizării programelor preventionale au, în cele din urmă, implicaţii atât medicale, cât şi social-economice, cu o puternică interferenţă a activităţilor medicinei preventive şi a acelora reparator-recuperatorii. În esenţă, este vorba despre o asistenţă medicală prin program ce se adresează indivizilor sau unor segmente de grup populaţional care, prin mijloace şi metode medicale şi social-economice incluse în programe speciale, vor beneficia de ameliorarea inserţiei lor sociale. În funcţie de capacitatea de cuprindere, unităţile medico-sanitare de diverse profiluri vor elabora şi aplica programe de supraveghere medicală, ţinând cont de vârstă, sex, profesie, diagnostic, stadiul şi modul de evoluţie a maladiei etc. Periodic se evaluează eficienţa medicală şi economică, efectuându-se, după caz, corecţiile care se impun, inclusiv spitalizarea unora dintre cei incluşi în program. Activităţile programate pentru perioada de supraveghere medicală (dispensarizare) se vor asocia cu măsuri care să amelioreze unele aspecte care privesc condiţiile de muncă şi de viaţă. De aceea, supravegherea medicală activă („dispensarizarea”), ca metodă complexă de protecţie sau de refacere a sănătăţii, se poate realiza în condiţii de eficienţă maximă numai când medicul îşi asigură cooperări multidisciplinare, medicale şi nemedicale. În funcţie de adresabilitate, supravegherea medicală activă poate include categorii variate de indivizi sau segmente de grup populaţional şi se poate împărţi în trei categorii: *de protecţie, reechilibrare, recuperare* (27, 39). Primele două categorii se asociază cu acţiunile de prevenţie primară şi secundară şi sunt specifice medicinei preventive, pe când cea de a treia are relaţii cu prevenţia terţiară şi intră, predominant, în atribuţiile medicinei omului bolnav (reparatorie-recuperatorie).

Supravegherea medicală activă („dispensarizarea”) de protecţie are un profund caracter prevenţional şi se realizează prin operaţiuni medicale şi nemedicale, desfăşurate pe durate de timp variabile, adresându-se indivizilor sau segmentelor de grup populaţional cu risc crescut la acţiunea unor factori de agresiune, depistaţi cu ocazia prestaţiilor de prevenţie primară. Este o operaţiune care aduce, pe termen lung, câştiguri deosebite, medicale şi economice. Cei incluşi în acest program îşi păstrează intactă inserţia socială şi pot evita cu succes îmbolnăvirea.

Supravegherea medicală activă („dispensarizarea”) pentru reechilibrare se asociază operaţiunilor de prevenţie secundară, care în practică se desfăşoară concomitent, în timp şi spaţiu, cu cele de prevenţie primară. Cu această ocazie se depistează, în mod activ, indivizii sau segmentele de grup populaţional care au suportat agresiuni ale unor factori de risc, exprimate prin dezechilibre homeostatice (biochimice, funcţionale, preboală etc.). Acestea sunt stări reversibile care, pe lângă investigaţiile clinice şi de laborator, pot beneficia şi de eventuale intervenţii farmacologice. Totul se realizează, de asemenea, la locul de muncă şi în familie, fără spitalizări, dar necesitând importante măsuri de ameliorare a condiţiilor de muncă şi viaţă. *Supravegherea medicală activă („dispensarizarea”) reparatorie-recuperatorie* se referă la depistarea precoce, cu ocazia realizării acţiunilor de prevenţie primară şi secundară, a unor persoane cu forme variate de boală, tolerată sau ignorată. Această depistare activă contribuie la reducerea incidenţei cazurilor cu evoluţie gravă, cu complicaţii, şi evită riscul decesului prematur. În funcţie de rezultatele spitalizării, pentru aceşti bolnavi se elaborează programe de recuperare realizate, după caz, în ambulatoriu sau în unităţi specializate. Această formă de cooperare între cele două compartimente ale medicinei, preventivă şi a omului bolnav, este o dovadă în plus a faptului că problemele sănătăţii şi bolii, la nivel populaţional, pot fi rezolvate, cu eficienţă medicală şi social-economică ridicată, numai în cadrul unor activităţi multidisciplinare (5, 22, 28, 30, 46). Persoanele sau grupurile incluse în programele de supraveghere medicală activă vor beneficia de instruirea necesară pentru a respecta periodicitatea controalelor medicale şi pentru a coopera la modificările impuse stilului de viaţă, ca şi cele cu caracter ocupaţional. În cazul unor categorii populaţionale cu profil particular: femei gravide, copii 0-1 an, copii mici, preşcolari, şcolari şi adolescenţi, sportivi etc., unele formaţiuni ocupaţionale (transportatori, mineri, siderurgişti etc.), supravegherea medicală activă va include şi operaţiuni specifice.

Cele trei tipuri de supraveghere medicală activă (dispensarizare) se impun a fi particularizate în funcţie de natura colectivităţii, a factorilor de risc sau a entităţilor nosologice în cauză. Deşi acţiunile de supraveghere medicală, inclusiv cele de recuperare, sunt realizate prin programe, pentru unele entităţi nosologice medicina modernă tinde spre o cât mai largă cuprindere în supravegherea persoanelor expuse unor riscuri pentru sănătate sau cu anumite stadii de evoluţie a unor boli transmisibile sau netransmisibile.

Prevenţia primară şi sănătatea familiei

În realizarea obiectivului său major, prevenţia primară la nivelul tuturor structurilor populaţionale din cadrul ecosistemului uman global, familia constituie subsistemul ecologic principal, fiind prima şi cea mai însemnată unitate din care se dezvoltă celelalte (18, 29, 33, 38, 45). Familia, cu structuri variate determinate de factori multipli, este un fenomen originar, moştenit. Familia oamenilor primitivi avea dimensiuni mari, reprezenta comunitatea socială cu rol hotărâtor în toate domeniile vieţii şi cu influenţe care au direcţionat dezvoltarea familiei umane de-a lungul vremurilor. În existenţa acestor familii îşi au originea toate subsistemele întâlnite în istoria omenirii: triburi, cetăţi, sate, oraşe etc. Aceste subsisteme existau şi se dezvoltau în baza unor relaţii intrinseci, inclusiv a acelora intersubsistemice, care au stimulat perfecţionarea structurilor complexe ale ecosistemului uman până la cel contemporan. Din această evoluţie, familia se constituie în unitatea socială de bază la nivelul căreia se articulează generaţiile ce vor determina apariţia de noi modele, păstrătoare a tot ce este pozitiv de-a lungul vremii.

Familia este deci o unitate, un subsistem dinamic în continuă schimbare indusă de modificările care au loc în ecosistemul uman global. Familia, în calitate de cel mai semnificativ eşantion al structurilor ecosistemului uman, este recunoscută ca fiind „celula de bază a societăţii”, cadru de abordare a numeroase aspecte medicale şi social-economice, cu o capacitate deosebită de a-şi păstra intactă fidelitatea faţă de nobile şi înălţătoare

idealuri (18, 29, 33). Familia ca subsistem este, de asemenea, cel mai însemnat mediu de viață al oamenilor, mai ales pentru anii copilăriei, când se imprimă trăsături comportamentale complexe și durabile ce pun o amprentă deosebită asupra stilului de viață al fiecărui individ. Nici o altă structură a societății, a ecosistemului uman, nu oferă în mai mare măsură posibilitatea de a găsi un punct stabil de cuprindere a relațiilor complexe om-om, om-societate, om-natură. Nici un fenomen natural, social sau epidemiologic, care se petrece în interiorul ecosistemului, nu are urmări limitate, ele interesează, în grade variate, toate structurile naturale (biotopuri, biocenoze) sociale (familie, sate, orașe etc.) și grupurile populaționale, în totalitate sau secvențial.

Într-o generație, multe structuri și caracteristici ale societății și naturii se pot schimba chiar de mai multe ori. Familia rămâne neclintită; mutațiile din mediul social și natural, chiar sub forma unor cataclisme, o pot supune celor mai grele încercări, dar nu o pot distruge, sentimentul familial are o excepțională capacitate de supraviețuire. Pentru aceste atribute, în cadrul medicinei omului sănătos (MOS), preocupările pentru sănătatea familiei ocupă un loc primordial, întrucât în mediul familial se poate acționa în modul cel mai eficient pentru prevenția bolilor, incapacităților și invalidităților. Este vorba despre o „medicină a familiei" care se ocupă de îngrijirea și protecția sănătății omului înaintea și în timpul perioadei de concepție, ca și în restul perioadelor de dezvoltare și de viață ale omului (27, 48, 57). Segmentul populațional reprezentat de familie permite supravegherea sănătății membrilor acesteia în cadrul interrelațiilor complexe cu natura și societatea, fiind privit ca o componentă de bază, biologică și ecologică, a ecosistemului uman global (59, 64, 67).

Dacă în cadrul MOS hiperspecializarea a adus avantaje recunoscute, în prezent se manifestă tendința de conturare a unor discipline integrative, între care medicina familiei ocupă locul principal (7, 18, 20, 33, 52, 56). Organismul uman ca sistem hiperintegrat, cu subsisteme în puternică interrelație, nu poate fi abordat decât ca sistem biologic integrat, la rândul său, în ecosistemul uman global. Menținerea unor echilibre între subsistemele organismului și între acesta și elementele structurale ale ecosistemului uman (om-natură-societate) reprezintă singura cale spre conservarea stării de sănătate, deci spre menținerea „homeostaziei" interne și a celei externe. Privită astfel, sanogeneza familiei poate fi asigurată numai considerând organismul uman integrat în familia din care face parte, unde este supus acțiunii unor factori sanogeni sau nesanogeni (29, 45, 56, 58). Particularitățile modului de acțiune al surselor generatoare de factori nesanogeni, ale modurilor și căilor de transmitere a acestora și ale receptivității, adaptabilității membrilor unei familii sunt puternic influențate de legăturile genetice între ascendenți și descendenți. Promovarea MOS în diverse categorii populaționale este condiționată de configurația și interrelațiile de la nivelul subsistemului ecologic reprezentat de familie.

Prevenția primară și secundară atât în BT, cât și în BNT se realizează cel mai bine la nivelul familiei, unde fiecare individ poartă amprentele unui stil de viață, cu componente mai mult sau mai puțin sanogene, urmare a impactului acestora cu factorii social-economici și naturali. Preocupările pentru sanogeneza familiei s-au dezvoltat o dată cu apariția unor probleme complexe de sănătate în lumea contemporană, care impun acțiuni de prevenție la nivel de individ și de microgrup. Încă din 1969, medicul de familie a fost recunoscut ca aparținând unei specialități medicale, în mai multe țări, între care: SUA, Canada, Israel, constituindu-se discipline de profil în facultățile de medicină, pentru ca apoi să-și găsească un loc bine definit în cadrul celorlalte specialități medicale (18). Prin dezvoltarea acestei specialități, MOS, în ansamblu, și sănătatea familiei, în special, au câștigat enorm, asigurându-se îmbunătățirea accesibilității populaționale la îngrijirile primare de sănătate și la protecția sănătății. Aceasta se realizează cu eficiență maximă și la un cost accesibil, în cadrul asigurării pe termen lung și în mod activ a unei supravegheri populaționale la nivelul structurilor de bază ale ecosistemului uman.

Cercetările privind istoria naturală a bolilor, evoluția lor, eficiența intervențiilor preventionale și de combatere, evaluarea cost/beneficiului acțiunilor pentru sănătate au ca bază investigațiile efectuate la nivelul familiei. Medicul familiei, cu importante preocupări din domeniul epidemiologiei, în cooperare cu numeroși alți factori, este cel care, pe termen lung, poate modela stilul de viață al familiei, promovând sanogeneza acesteia. În același timp, medicul este și beneficiarul unor informații complete asupra variatelor atribute ale sanogenezei, particulare membrilor familiei și ale acesteia ca sistem integrat. De informațiile care includ antecedentele fiziologice și patologice, microclimat, tipul comportamental, stările afective, stresurile, obiceiurile, preferințele alimentare, caracteristicile ocupaționale, educaționale etc. depinde nu numai conduita medicului în promovarea prevenției, a MOS, în general, și a sanogenezei familiale în special, dar și stabilirea unor relații de cauzalitate, a diagnosticului sau a programelor terapeutice (56, 67, 68).

Supravegherea epidemiologică multidisciplinară, activă și integrativă, baza conceptului de MOS, este eficientă tocmai datorită faptului că privește omul în toată complexitatea, ca subsistem al unor sisteme, cum sunt familia, școala, colectivul ocupațional etc., toate aparținând ecosistemului uman global. Numai cunoscând aceste structuri, cu interrelațiile lor, se pot depista și neutraliza, în timp optim, factorii nesanogeni, se pot acumula cunoștințe necesare ameliorării continue a programelor de protecție a sănătății populaționale, între care sănătatea familiei constituie un interes major. Realizarea acestor obiective presupune o bună cooperare populațională care se poate realiza la nivelul și prin intermediul familiei. În acest cadru, medicul cooperează la corijarea devierilor de la sanogenitate, îndeosebi printre copii și adolescenți, care se află sub imperiul impresiilor provenite din raporturile dintre membrii familiei și între aceștia și problemele de viață și muncă, cu un puternic impact educațional general și sanogenic, în special. În sanogeneza familiei, o pondere importantă o ocupă factorii psihosociali. Familia prezintă mediul cel mai adecvat pentru o dezvoltare normală a copiilor, în cooperare cu școala și alte structuri ale societății (53, 69). Modul în care copilul își petrece în familie prima perioadă din viață, felul în care se integrează în microgrup au importanță covârșitoare asupra dezvoltării intelectuale, a structurării afectivității și formării personalității. Familia intervine prin variabile esențiale ca: durata contactului direct al părintelui cu copilul,

capacitatea lui de a-i înțelege și satisface nevoile, căldura și stabilitatea legăturii afective care se dezvoltă între copil și lumea celor mari, cantitatea și calitatea informațiilor, a experiențelor de cunoaștere, a deprinderilor și presiunilor educaționale oferite (18, 22). Sănătatea copilului și adolescentului, formarea tipului de personalitate umană, armonios dezvoltată, cu spirit creator și dinamic, totul integrat într-un stil de viață sanogen, constituie una dintre marile preocupări ale MF. Orientarea prevențională spre sanogeneză este realizată de mic în cooperare cu familia, pornind de la ideea că factorii precursori ai bolilor pot fi depistați și neutralizați cu eficiență maximă în perioada copilăriei și adolescenței, cu inițierea atributelor sanogenezei, supraveghere activă, pre-, intra- și postnatală (prevenție primară) (16, 25, 29). Prin intermediul familiei, medicul asigură orientarea spre o cooperare cu efecte sanogene, la pregătirea preșcolarului și școlarului de mai apoi, a orientării profesionale. Este bine stabilită relația dintre starea de sănătate, dezvoltarea fizică și mentală și adaptarea ocupațională, toate condiționate de natura cooperării familie-medic-colectivitate. Pentru a fi competent în promovarea sănătății familiei, medicul va învăța care sunt și ce importanță au pentru îngrijirile de MOS structura și gradul de organizare, dinamica și ciclul de viață al familiei, care este impactul bolii asupra acesteia. În cazul apariției bolii, medicul va trebui să coreleze decizia diagnostică și terapeutică cu epidemiologia familiei, factorii biologici, sociali, culturali și ambientali, resursele familiei, istoria naturală a bolii etc. În același timp, medicul va trebui să înțeleagă că pentru populația pe care o servește există problematici diferite între asistarea medicală a bolii în diferitele ei etape evolutive și îngrijirea continuă și complexă a sănătății indivizilor ce compun familia de-a lungul întregului ciclu de viață, de la naștere și copilărie până la bătrânețe și deces. În condițiile complexe ale vieții contemporane sunt dificil de estimat influențele nesanogene cuprinse într-un anumit stil de viață cu elemente aberante, imprimate individului în anumite condiții social-economice și naturale. Familia oferă cele mai bune condiții pentru a evalua istoria personală și colectivă, amprentele educaționale și determinismul genetic, intervenind activ pentru sanogenizarea lor.

În cadrul preocupărilor prevenționale ale medicinei contemporane, sunt necesare eforturi suplimentare pentru a implica și mai puternic familia în problemele teoretice și practice ale MOS, întrucât sănătatea familiei, ca bază a sanogenezei populaționale globale, poate fi realizată în baza unuia dintre principiile prevenției primare: „un om poate fi sănătos numai dacă trăiește într-un mediu sănătos" (2, 5, 6, 22). În același context se evidențiază faptul că educația pentru sănătate a căpătat valoare deosebită în condițiile actuale, când sanogeneza este dependentă de stilul de viață, iar acesta poate fi modelat, cel mai bine, în cadrul familiei, printr-un proces amplu de abordare populațională a problemelor sănătății și bolii, implicând în mod nemijlocit medicul de familie (2, 5, 22, 44). Este evident deci că realizarea unui stil de viață sanogen la nivelul familiei reprezintă unul dintre dezideratele majore ale medicinei contemporane și viitoare, o condiție esențială a progresului general al fiecărei națiuni.

Prevenția, preocupare dominantă în activitatea medicului de familie

Învățământul medical superior, prin departamentul său de medicină preventivă, este implicat în formarea medicului de familie (MF) și a altor specialiști și are în vedere faptul că realizarea obiectivului său major este îmbunătățirea continuă a stării de sănătate a populației atât prin promovarea sanogenezei, cât și prin aducerea sub control a bolilor, urmată de reducerea frecvenței deceselor premature (7, 13, 16, 27). Contribuind la realizarea unor asemenea obiective, învățământul medical superior (IMS) trebuie să asigure, prin activitățile sale teoretice și practice pregătirea MF, principalul factor care contribuie la prevenția bolilor, creșterea longevității, a duratei medii de viață, înlăturarea cauzelor de incapacitate de activitate la toate vârstele, îmbunătățirea indicatorilor demografici și a asistenței generale a populației. Calitatea rezultatelor în pregătirea MF depinde de îmbunătățirea continuă, de modernizarea și adaptarea IMS la cerințele activităților de MOS și MOB, practicate la nivelul colectivităților, al ecosistemului uman. De aceea, R.P. Yang (28) consideră că: „Viitorii medici trebuie învățați să rezolve problemele de la nivelul colectivităților găsind soluții diverse pentru situații diverse. Dar pentru aceasta, încă din primul an de studiu, viitorul medic trebuie să știe că va ajunge un medic cu o pregătire generală, dar nu un specialist într-un anumit domeniu restrâns, ci un medic al colectivităților. De aceea, pregătirea universitară și postuniversitară trebuie să asigure înțelegerea obiectivelor prestațiilor de medicină generală pentru a-l face pe viitorul medic capabil să rezolve, cu răspundere, marea diversitate de probleme pe care le ridică viața colectivităților, mult mai dificile decât cele ale specialistului pe domenii înguste".

„În prezent, IMS este deficitar în ce privește formarea viitorului MF, care întâmpină dificultăți în realizarea programelor complexe de promovare a sănătății populaționale, fiind nevoie să-și restructureze gândirea medicală și să se autoformeze." F.G. Rodrigues-da-Cuhna apreciază că: „IMS trebuie deplasat, în mai mare măsură, din spital în unitățile de bază, în colectivități și în familie. În acest scop, sunt necesare veritabile mutații pedagogice pentru ca viitorul medic să fie integrat, încă din timpul vieții universitare, în diferite filiere ale unităților sanitare apropiate de structurile ecosistemului uman. Astfel, viitorul medic nu mai este rupt de realitate, se autoeducă, își dezvoltă responsabilitatea și capacitatea de a rezolva problemele cotidiene din domeniul sanitar, dar și social. În acest mod, studentul medicinist își înțelege din timp adevărata misiune de după terminarea studiilor și astfel devine mai eficient atât pentru MOS, cât și pentru MOB" (28).

Medicul de familie se pregătește și în perspectiva schimbărilor viitoare, când individul și familia vor acorda o atenție tot mai mare protecției sănătății și, drept urmare, va continua să crească ponderea populației vârstnice, cu riscuri și o patologie specifică. Este necesar ca MF să se formeze în spiritul răspunderii față de pregătirea sa continuă, prin asimilarea noilor descoperiri științifice utile atât în MOS, cât și în MOB. Activitatea universitară trebuie să formeze un medic cu un profil larg, capabil să asigure asistența primară, secundară și terțiară în cadrul MOS sau să se perfecționeze în domenii variate ale practicii de MOB,

învăţământului sau cercetării ştiinţifice. Dezideratul major al IMS, în etapa actuală, îl constituie integrarea conceptului MOS în ansamblul procesului de formare a medicului, asigurarea unui echilibru, mai judicios, între pregătirea medicului şi nevoile asistenţei individului, familiei şi colectivităţilor ocupaţional constituite. În cadrul acestei pregătiri, medicul trebuie să-şi formeze competenţe corespunzătoare şi în domeniul ştiinţelor comportamentului şi ale celor educaţionale, pentru ca acesta să fie capabil să promoveze atitudini conforme cu valorile sociale, culturale şi morale care guvernează societatea (5, 12, 15, 30, 47).

Unele orientări contemporane ale IMS prezintă, pe plan mondial, neajunsuri, aşa cum s-a evidenţiat încă din 1988 la conferinţa mondială asupra învăţământului medical care a avut loc la Edinburg, Anglia. Cu această ocazie s-a atras atenţia că: „în starea actuală a formării medicilor în învăţământul universitar, se exprimă prea mare admiraţie pentru tehnologia de vârf şi ultimele descoperiri ştiinţifice şi prea puţin interes pentru aspectele mai puţin spectaculare ale promovării sănătăţii sau ale prevenirii bolii; se subestimează însuşirea temeinică a acţiunilor de a preveni faţă de cele de a vindeca, de a învăţa să se aline bolile simple ale majorităţii populaţiei, faţă de afecţiunile rare ale câte unui individ” (27).

Şi în România, în pregătirea viitorului MF se înregistrează încă insuficienţe ale nivelului de instruire în specificul muncii legate de cunoaşterea colectivităţilor umane care includ numeroase şi variate aspecte medicale şi sociale. Se consideră că MF nu poate fi pregătit numai „la patul bolnavului”. În loc de MF, pregătim, de fapt, „un mic clinician”, care consideră că medicina generală, de familie, „o poate practica oricine” (28). În prezent, la scară planetară, se pune foarte acut problema formării unui specialist care să nu fie însărcinat doar cu responsabilitatea bolnavilor, ci şi a sănătăţii la nivelul comunitar, populaţional. În acelaşi timp, MF nu trebuie format ca un „supraspecialist”, ci ca medic cu largă pregătire medico-socială, capabil să promoveze un mod de viaţă sanogen pentru fiecare individ şi familia sa, înţelegând că medicina nu se practică numai în spital, ci oriunde există oameni, unde aceştia trăiesc şi muncesc. Învăţământul superior de medicină preventivă este confruntat cu repercusiunile impactului indus de revoluţia tehnico-ştiinţifică contemporană, ceea ce îi impune elaborarea şi punerea în aplicare a unei noi strategii pentru promovarea sănătăţii populaţionale (57, 66). Strategia pentru sănătate urmăreşte, în domeniul IMS, echilibrarea ponderii noţiunilor şi informaţiile transmise viitorului medic, pentru ca acesta să fie în măsură să rezolve problemele complexe ale îngrijirilor de sănătate. În această direcţie, experţii OMS consideră că învăţământul trebuie să pregătească studenţii pentru a fi capabili să realizeze: descrierea sănătăţii populaţiei sub toate aspectele; definirea factorilor biologici care condiţionează sănătatea; evaluarea rolului mediului de muncă şi de viaţă în menţinerea şi promovarea sănătăţii; caracterizarea particularităţilor mediului natural, social şi psihologic şi ale mecanismelor prin care acesta influenţează sănătatea individuală şi populaţională; cunoaşterea celor mai eficiente mijloace şi metode pentru protecţia sănătăţii şi asigurarea unei largi accesibilităţi la prestaţiile medico-sanitare, preventionale şi terapeutice; îmbunătăţirea programelor preventionale, a gestionării şi evaluării strategiei pentru sănătatea tuturor (60, 62, 65).

Milenii de-a rândul medicina a fost preventională. Orientarea spre MOB s-a dezvoltat o dată cu realizarea marilor descoperiri care au furnizat mijloace de diagnostic şi terapie. Mari gânditori precum Hipocrat, Galien, Avicena, Descartes şi alţii au evidenţiat în scrierile lor condiţionarea sănătăţii de factorii naturali şi de interrelaţiile umane. De fapt, Hipocrat a menţionat în opera sa „obiectivele” MOS, valabile întru totul şi astăzi.

Învăţământul de medicină preventivă (MOS) transmite viitorilor medici cunoştinţele despre trecutul milenar al MOS şi despre implicaţiile sale contemporane. Viitorul medic este necesar să înţeleagă faptul că medicina din predominant preventională, a devenit treptat, pentru mai multe secole, predominant terapeutică, o medicină a omului bolnav. Omul este astfel privit singular, devenind obiectul tradiţional al medicinei curative care l-a individualizat, l-a rupt de ecosistemul său. Medicina contemporană tinde însă să se adapteze noilor condiţii create de revoluţia tehnico-ştiinţifică, să devină o medicină accesibilă tuturor structurilor demografice, puţin costisitoare, care să realizeze şi o bună cooperare populaţională pentru ameliorarea calităţii vieţii. Reorientările învăţământului de medicină preventivă (MOS) apar ca o necesitate, în etapa actuală, când gândirea medicală este obligată să înţeleagă problemele sănătăţii şi bolii la nivel populaţional, în cele mai variate tipuri de colectivităţi umane. Medicul de familie este acum confruntat cu numeroase schimbări conceptuale privind sănătatea, care astăzi este considerată a fi „componenta fundamentală a existenţei umane”, aflându-se în intercondiţionare reciprocă cu dezvoltarea social-economică a oricărei naţiuni (18, 19, 28, 33, 44).

Deşi preocupările empirice sau mai apoi ştiinţifice de MOS au un trecut milenar, abia în 1944 P. Delore (28) a definit MOS ca fiind unul dintre cele două compartimente ale medicinei, şi anume acela care se ocupă de cunoaşterea şi promovarea activă a factorilor sanogeni, concomitent cu depistarea şi neutralizarea celor nesanogeni, totul realizat la nivelul structurilor ecosistemului uman. Pentru MF, MOS apare nu ca o contrapondere la medicina omului bolnav (MOB), ci ca o largă practică medicală, care include variate tipuri de activităţi la nivel populaţional, în cadrul grupurilor şi segmentelor de grup, care asigură protecţia sănătăţii, menţinând la niveluri optime echilibrele mediului intern şi extern, având drept scop final realizarea unui „stil de viaţă sanogen”. MOS, având ca obiectiv major promovarea sănătăţii pentru a evita boala, asigură totodată, în mod activ şi prin cooperare populaţională, creşterea performanţelor ştiinţifice, tehnice, culturale şi variat-ocupaţionale ale organismului uman. Se poate spune că MOS, care promovează activităţile populaţionale de prospectare a condiţiilor de viaţă, de muncă şi a stărilor biologice, realizează la nivelul colectivităţilor umane „o vastă clinică a oamenilor sănătoşi”.

În contextul patologiei actuale, caracterizată prin epidemizarea BNT, considerate a fi boli ale eşecurilor adaptative, MOS intervine pentru realizarea unor perfecţionări adaptative, armonioase ale organismului uman, obţinute deliberat printr-o activitate educativă. Deci MOS nu se limitează numai la prevenţia unei situaţii patologice, ea apare ca o ştiinţă fundamentală

care promovează arta de a trăi sănătos (39, 51, 53). Dezvoltarea științei și tehnologiei viitorului va trebuie să fie în acord cu principiile și obiectivele MOS de a privi problemele economice în raporturile lor cu mediul natural și social în care omul apare, se dezvoltă, muncește și trăiește și a cărui sănătate este dependentă de particularitățile raporturilor sale cu natura și societatea. Prin tehnologiile folosite, învățământul superior de medicină preventivă transmite studenților conceptul după care activitățile de MOS, aflate în continuă transformare, perfecționare și adaptare la particularitățile unui ecosistem și el în continuă schimbare, sunt realizate de MF, singurul care are posibilitatea să poată privi ființa umană în întregul său, în interrelațiile sale cu mediul natural și social. De aceea, reconsiderarea pe plan mondial a MOS a atras după sine reevaluarea statutului marelui detașament medical reprezentat de MF, care asigură starea de sănătate a populației. În condițiile actuale, când riscurile pentru sănătatea umană s-au diversificat și s-au integrat în însuși stilul de viață al omului contemporan, eforturile pentru protecția sănătății, deși în dezvoltare continuă, nu reușesc să stăvilească creșterea valorilor indicatorilor de morbiditate și de mortalitate, ci doar semnalează modificări de structură cauzală. Aceasta constituie implicația medicală care impune reorientarea spre MOS, eficientă, ieftină și cu efecte pe termen lung. În cadrul pregătirii medicale universitare, studenții află că medicina contemporană se confruntă și cu implicațiile economice, reflectate în creșterea vertiginoasă a costurilor pentru sănătate, mai ales ca urmare a dezvoltării disproporționate a MOB ce a devenit, astfel, prea costisitoare și tot mai greu accesibilă, în condițiile în care obiectivul OMS este „sănătate pentru toți" în deceniile următoare (53, 57, 58, 66). Deci mitul atotputerniciei MOB trebuie înlocuit cu cel al accesibilității și eficienței pe termen lung ale MOS; în felul acesta medicina se va apropia nu numai de bolnav, ci și de omul sănătos, acel om care asigură existența și progresul oricărei societăți.

Cunoscând obiectivele MOS, viitorul MF își însușește cunoștințe ce atestă că istoria medicinei vechi și a celei noi abundă în informații care confirmă că MOS și-a probat eficiența în prevenția și combaterea BT și o face în prezent, cu același succes, pentru BNT. Este deci evident că școlii medicale îi revine o misiune primordială în punerea în aplicare a unei noi strategii a sănătății, problemele formării medicului căpătând o complexitate care necesită eforturi mereu mai mari. În acest context, H. Mahler (28), fost director general al OMS, a ridicat câteva întrebări fundamentale pe care școlile de medicină trebuie să și le pună și care sunt mereu actuale: „medicii gândesc și acționează mai curând în termeni de sănătate decât de boală?; aplică ei tehnicile prevenției și promovării sănătății sau doar exclusiv pe cele ale tratamentului și recuperării?; medicii gândesc și acționează în termeni de familie și societate mai curând decât de indivizi bolnavi?; medicii gândesc și acționează în funcție de utilizarea optimă a resurselor financiare și materiale disponibile?; medicii gândesc și acționează ținând cont de marile tendințe ale sănătății și bolii în țările lor și a priorităților care decurg din acestea? Deci putem considera că, dacă o școală de medicină poate răspunde la toate aceste întrebări în sens afirmativ, înseamnă că ea va depune eforturi pentru a asigura studenților săi o formație corespunzând nevoilor de promovare a sănătății într-o societate modernă. Dacă, dimpotrivă, nu e în măsură să răspundă de fiecare dată printr-un da, este necesar ca ea să-și reexamineze de urgență obiectivele și programele".

Medicul de familie trebuie să se întrebe mereu, cu gravitate și responsabilitate, cum poate contribui mai eficient la sănătatea comunității umane. Medicul, format pe baza cunoașterii nevoilor sociale reale, va putea, de exemplu, să catalizeze eforturile unei echipe de îngrijire organizate pe principiul prevenției și al sănătății, concepție care trebuie să-i domine activitatea. Dacă îngrijirile acordate sunt de calitate, oamenii vor învăța să se îngrijească ei înșiși, vor cunoaște prețul sănătății și costul bolii și vor beneficia în continuare fără dificultate de șansa luării unor măsuri rapide dacă starea de sănătate le este în pericol și necesită o intervenție urgentă.

Școala de medicină preventivă trebuie să aibă mereu în vedere pe cine pregătește și pentru ce pregătește, deoarece majoritatea medicilor care vor practica meseria în acest mileniu vor trebui să-și restructureze fundamental modul de gândire, adoptând concepțiile care fundamentează MOS. Omul sănătos dispune pentru „îngrijirea sănătății" mai ales de serviciile MF. Dar dreptul fiecărui individ la sănătate pune medicina în fața răspunderii ei sociale, umane și economice. Viitorii medici sunt formați să gândească în termeni de comunitate, de prevențional, de consult al oamenilor sănătoși pentru a-i ajuta să evite bolile. MF trebuie să înțeleagă liniile principale ale luptei cu cauzele bolilor pentru evitarea tentațiilor tehnologiei medicale și a dorinței de a trata „bolnavi adevărați", ca și tendința spre supraspecializări. Complexitatea problematicii sănătății și bolii, privită la nivel de ecosistem, poate fi deci abordată numai de pe poziția specialității integratoare, multi- și interdisciplinară, care este medicina generală, de familie, cea mai veche și cea mai de actualitate în învățământ, cercetare și în practica medicală.

Formarea unui concept prevențional în abordarea problemelor sănătății și ale bolii necesită demonstrarea, cu date din țară și străinătate, că „este mai ușor și mai puțin costisitor să previi decât să tratezi o boală". În pregătirea universitară și postuniversitară a MF, sunt necesare orientări care să răspundă unor imperative ale prezentului și viitorului. Între acestea amintim: înțelegerea prevenției, a actului prevențional global, ca o orientare a politicii sanitare naționale; necesitatea de a crește ponderea prevenției primare (MOS, promovarea sănătății) în comparație cu cea secundară și mai cu seamă terțiară (îngrijirea bolii, complicațiilor și „prevenția morții"); evaluarea situației BT din zonele geografice în care s-a acționat prevențional, bolile aduse în stadiul de eradicare fiind un exemplu al eficienței pe termen lung a acțiunilor prevenționale; cunoașterea proceselor epidemiologice în dinamica lor, a legităților general valabile, dar și a elementelor care le caracterizează, toate acestea pentru a înțelege necesitatea particularizării metodelor și mijloacelor de prevenție și combatere; formarea competențelor necesare organizării și evaluării rezultatelor unor programe de supraveghere epidemiologică la nivelul tuturor structurilor populaționale; folosirea informațiilor epidemiologice pentru elaborarea programelor de sănătate, în esență, prevenționale; folosirea experienței și a cadrului metodologic câștigat în cadrul luptei cu BT pentru o abordare epidemiologică prevențională a BNT aflate într-un

stadiu de „epidemizare" în zone întinse de pe glob; includerea în programele generale pentru sănătate a supravegherii epidemiologice a bolilor cu risc de „import-export", ca şi a problemelor legate de particularităţile proceselor epidemiologice „circumscrise geografic"; evaluarea posibilităţilor pe care le oferă ecosocioepidemiologia pentru evidenţierea complexităţii proceselor epidemiologice ale BT şi BNT puternic „dinamizate", în anumite circumstanţe, de factorii naturali şi economico-sociali, în continuă şi uneori brutală transformare; aprecierea valorii incontestabile a educaţiei pentru sănătate, ca o condiţie a dezvoltării, la nivel populaţional, a acţiunilor preventionale, pe baza cooperării populaţionale; necesitatea creării unui sistem global de protecţie a sănătăţii colectivităţilor umane prin care să se reducă continuu numărul oamenilor nevoiţi să apeleze, de timpuriu, la procedee medicale reparatorii sau recuperatorii; necesitatea realizării unui „echilibru" între medicina reparatorie-recuperatorie (MOB) şi cea prevenţională (MOS), nu numai conceptual, ci şi la nivelul structurilor, investiţiilor etc.

Medicul de familie – epidemiolog cu o poziţie principală în promovarea medicinei omului sănătos

Medicul şi practica medicinei generale a MF nu reprezintă „o descoperire". Milenii de-a rândul „medicul" rezolva, mai ales în „teren", acolo unde se aflau oamenii, toate problemele de prevenţie şi terapie. Şi în România, până în epoca modernă, oamenii primeau asistenţă de prevenţie, diagnosticare şi tratare a bolilor predominant la nivelul familiei, cartierului, şcolii, satului, locului de muncă (13, 18, 28, 33, 52, 56). Reconsiderarea valorii medicului şi a practicilor de medicină a familiei a avut loc, în fapt, cu multe decenii în urmă. Astfel, apare ca o necesitate constituirea, în 1959, a „Grupului de lucru pentru medicină generală", organizat de medicii de profil din Germania, Austria şi Elveţia, transformat în „Societatea pentru o medicină generală practic aplicată", care apoi devine „Societatea Internaţională de Medicină Generală" şi, în paralel, ia fiinţă „Organizaţia mondială a colegiilor naţionale, academiilor şi asociaţiilor academice ale medicilor generalişti-medici de familie", iar din 1967, şi „Uniunea europeană a medicilor practicieni (generalişti)" (28). A urmat realizarea de noi structuri ştiinţifice la nivel european, mondial şi naţional, care au asigurat formarea de cadre universitare de profil şi promovarea conceptului modern al MF, specialitate distinctă atât din punct de vedere ştiinţific, didactic, cât şi practic-educativ (52, 64, 66).

Pe plan mondial, s-a promovat, cu un prestigiu unanim recunoscut, conceptul după care MF este acela care asigură şi coordonează asistenţa primară şi continuă a individului şi a familiei, în acţiuni medicale comprehensive, bio-psiho-sociale, pentru ambele sexe şi pentru toate vârstele. Evaluând locul şi importanţa medicinei generale în promovarea sănătăţii, reputatul om de ştiinţă M. Voiculescu considera că „medicina generală, medicina de familie, este considerată în prezent ca fiind o specialitate interdisciplinară, cu domeniu distinct şi metodologie proprie, poate cea mai grea specialitate de învăţat şi practicat. Prin activitatea sa, MF este indispensabil şi de neînlocuit. El nu poate fi suplinit de unul, nici de mai mulţi specialişti" (28). Orientarea medicinei contemporane spre teoria şi practica MOS a redeşteptat, cum era şi firesc, interesul pentru definirea locului şi rolului MF în cadrul strategiei moderne a serviciilor de sănătate, medic chemat să asigure asistenţa primară pentru omul sănătos şi cel bolnav, la nivel populaţional (3, 5, 6, 18, 28). Medicul de familie, prin natura locului de muncă şi a preocupărilor, în cooperare multidisciplinară medicală şi nemedicală, este singurul care poate asigura promovarea MOS. El a devenit elementul de temperanţă economică în medicină şi, în acelaşi timp, de eficienţă medicală, pivotul fiecărui sistem de sănătate. Redefinirea rolului MF în sensul implicării lui totale în acţiunile comunitare de asistenţă pentru promovarea sănătăţii, prevenţia, diagnosticarea şi tratarea bolilor şi infirmităţilor îşi are originea în înseşi cerinţele social-politice ale omenirii, ale dreptului la sănătate al tuturor. Această redefinire are motivaţii medicale, constând în necesitatea reducerii incidenţei bolilor, indiferent de cauze, însă aceasta se poate realiza numai prin dezvoltarea practicilor de MOS. Motivaţiile economico-sociale se referă la costurile ridicate ale practicilor de MOB şi accesibilitatea redusă, în multe zone ale lumii, ale unor largi pături ale populaţiei la serviciile MOS şi în mod deosebit la cele de MOB (5, 13, 20, 22, 42).

Noile politici şi strategii au în vedere înţelegerea faptului că prevenţia şi îngrijirile primare de sănătate sunt acţiuni fără de care nu se poate concepe rezolvarea, diferită de la o categorie de naţiuni la alta, a problemelor prioritare de sănătate la nivel populaţional, planetar. Medicul de familie trebuie să aibă competenţele necesare pentru a deveni un conducător în problemele de MOS, de asistenţă primară de sănătate. În acest sens pledează orientările experţilor OMS, care consideră că integrarea socială a medicului în colectivitatea umană trebuie astfel realizată încât acesta să-i poată asigura sănătatea pe baza stăpânirii legilor ştiinţei conducerii medicale şi sociale (13, 22, 33, 54). Medicul de familie practică „medicina omului total", nu o medicină direcţionată pe organ, iar aceasta o face prin supraveghere activă pe termen lung, în sistem bimodal, transverso-longitudinal, ceea ce asigură realizarea concomitentă a celor trei trepte ale prevenţiei. În acelaşi timp, MF, prin intervenţiile sale active, realizează o completare dinamică a istoriei naturale a bolilor întâlnite în grupurile populaţionale beneficiare ale asistenţei sale. De aceea, el ocupă un loc central în structura organizatorică a promovării sănătăţii, fiind „consilier de sănătate" al individului, familiei sau colectivităţilor, de variate tipuri. În acest mod, MF este „medicul de prim contact" şi cel mai îndreptăţit specialist care poate realiza MOS prin identificarea factorilor de risc pentru integritatea stării de sănătate şi organizarea protecţiei populaţionale faţă de acţiunea lor, îndeplinind astfel obiectivul major al MOS, prevenţia primară.

Dar, totodată, MF, asigurând depistarea activă şi precoce a semnelor unor perturbări funcţionale, homeostatice, realizează şi prevenţia secundară. Prevenţia terţiară, terapia cu evitarea polipragmaziei şi a automedicaţiei abuzive, activităţile recuperatorii, cercetarea ştiinţifică şi răspunderile social-politice evidenţiază numeroasele virtuţi profesionale şi morale pe care trebuie să le întrunească un MF (16, 24, 28, 52, 65). Prin implicarea sa în apărarea şi consolidarea sănătăţii, MF

este cel mai în măsură – prin apropierea de populaţie, cunoaşterea în detaliu a datelor informaţionale ale asistaţilor şi continuitatea îngrijirilor – să intervină în deplină cunoştinţă de cauză în sensul depistării active şi precoce a unor stări morbide în stadii asimptomatice, al promovării factorilor sanogeni, dar şi al combaterii deprinderilor neigienice, a factorilor de risc şi cauzelor de îmbolnăvire. Dat fiind specificul asistenţei de medicină generală, la acest nivel se asigură o largă accesibilitate la actul medical competent, rezolvarea cu promptitudine a solicitărilor, urmărirea pe timp îndelungat a îngrijirilor medicale, totul decurgând în condiţiile unor prestaţii mai puţin costisitoare din punct de vedere economic. Un rol deosebit revine MF în capacitarea interesului individual şi colectiv pentru apărarea şi întărirea sănătăţii şi, totodată, stimularea întrajutorării umane la nivel de familie, colectiv de muncă etc. Faptul că MOS nu este opusă MOB, ci, dimpotrivă, este vorba despre două domenii a căror activitate se întrepătrunde, se evidenţiază cu pregnanţă în munca MF, care trebuie să satisfacă multiple valenţe atât ale MOS, cât şi ale MOB (5, 10, 22, 53).

Deşi evoluţia ştiinţei în general şi a celei medicale în particular a dus la crearea a numeroase specialităţi, având drept consecinţă studiul segmentar al organismului, se impune tot mai mult necesitatea ca omul să fie abordat global, multilateral, atât în condiţii de sănătate, cât şi de boală. Un asemenea imperativ îl poate realiza numai MF. Integratoare, dinamică, medicina de familie se realizează printr-o metodologie proprie, în condiţiile unei cunoaşteri complexe biologice, psihologice şi sociale a individului, familiei, colectivităţii, cu accent major pe realizarea prevenţiei primare şi secundare. Medicina de familie rezolvă, pe de o parte, o patologie de mare diversitate şi cu grade diferite de dificultate, pe de altă parte, ea trebuie să tindă spre o medicină a sănătăţii, bazată pe sanogeneză şi prevenţie, pentru o depistare activă şi precoce a bolilor. Un rol esenţial are în această direcţie MF, care asigură îngrijirea totală a omului şi supraveghează sanitar un anumit grup populaţional, fiind medicul de primă adresare a bolnavului, efectuează prestaţiile medicale curente în proporţie de peste 60-80%; el este cel care abordează MOS, motiv pentru care este considerat consilierul de sănătate al familiei, îndeplinind un important rol educaţional şi de participant activ la viaţa social-politică a grupului asistat (5, 6, 28). MF trebuie să acorde o pondere semnificativă acţiunilor de prevenţie primară prin consultaţia prenupţială, prenatală, supravegherea medicală a gravidei, a sugarului şi a copilului mic etc. Totodată, în cadrul măsurilor de prevenţie primară, MF asigură combaterea BT prin intervenţii rapide în focarele epidemice, prin respectarea programului de imunizări şi eventual de prevenţie farmacologică. De asemenea, acţionează pentru prevenţia primară şi secundară a BNT, cu largă răspândire (2, 3, 5, 18, 29, 44).

B. Duţescu (16), referindu-se la caracterul integrator şi de largă răspundere, evidenţiază unele dintre funcţiile medicinei generale (MF). Între acestea se situează: *funcţia integrativă şi corectivă*, care evidenţiază obiectivul major al medicinei generale, promovarea MOS cu toate implicaţiile sale benefice; în cazul îngrijirii bolnavilor se realizează nu numai latura integrativă, dar şi „corectivă" a supravegherii medicale active, prin program, bazâ :du-se pe o sinteză a datelor obţinute din toate specialităţile medicinei moderne; *funcţia educaţională*, care urmăreşte formarea unui sistem de gândire multidisciplinară, dobândit universitar şi postuniversitar, axat pe obiectivele complexe ale muncii la nivel comunitar, atât pentru problemele MOS, cât şi ale MOB; *funcţia cognitivă*, care reflectă raporturile de cercetare interdisciplinară, medicina generală fiind atât beneficiara, cât şi forma modernă de integrare a rezultatelor cercetării ştiinţifice într-un anumit domeniu, în ansamblul înţelegerii mecanismelor normale şi patologice; *funcţia umanistă* a medicinei generale, de familie, ameliorează impactul creat de tendinţa la „tehnologizarea" medicinei moderne şi „distanţarea" ei de beneficiari; medicina generală, fără a nega valoarea unor tehnologii medicale, practicând MOS şi MOB la nivelul ecosistemului uman, păstrează relaţia directă om-medic, exprimată printr-o anamneză largă şi investigaţie clinică directă şi totală, respectând cu grijă personalitatea bolnavului şi natura interrelaţiilor sale din ecosistem; *funcţia socială* a MF incumbă obligaţia acestuia de a concura la optimizarea sănătăţii populaţiei prin orientarea prioritară a programelor sale de sănătate spre cunoaşterea celor mai semnificative implicaţii impuse de păstrarea statutului sănătăţii, prevenţia şi tratarea bolilor; integrarea structurală a îngrijirii sănătăţii în sistemul general de „îngrijire" a bunăstării sociale ale cărei componente nu sunt independente sau autonome, ele se influenţează şi se determină reciproc.

Educaţia pentru sănătate şi prevenţia prin cooperare populaţională

Educaţia pentru sănătate este o preocupare de maximă importanţă a MOS, care constă în dezvoltarea nivelului de cultură sanitară al diferitelor grupuri populaţionale, precum şi a mijloacelor şi procedeelor educaţionale necesare formării unui comportament sanogenic. Privită astfel, educaţia pentru sănătate reprezintă o importantă metodă de acţiune în asigurarea cooperării populaţionale la protecţia sănătăţii (Fig. 3). Creşterea interesului unor largi categorii populaţionale pentru cunoaşterea mijloacelor de apărare şi păstrare a sănătăţii este o realitate încurajatoare, constituind, în acelaşi timp, o premisă pentru adoptarea unor programe pe termen lung (49, 62, 65). Aplicarea în practică a principiilor MOS nu este posibilă fără imprimarea în conştiinţa populaţiei a unor noţiuni privitoare la sănătate, boală şi la răspunderea care revine fiecărui cetăţean în apărarea şi promovarea sănătăţii individuale şi comunitare. Educaţia pentru sănătate constituie suportul acţiunilor populaţionale, ocupând un loc prioritar în orientarea consecvent prevenţională a ocrotirii sănătăţii, bazată pe o largă cooperare a populaţiei. Obiectivul de bază al educaţiei pentru sănătate constă în formarea şi dezvoltarea, începând cu vârsta copilăriei, a unui comportament sanogenic, în scopul apărării sănătăţii, prin creşterea rezistenţei generale a organismului, a capacităţii sale de adaptare la condiţiile mediului ambiental, natural şi social. Educaţia pentru sănătate constituie „matricea", suportul de aplicare a programelor de sănătate, garantând eficienţa acestora prin cooperarea cu populaţia, beneficiara acţiunilor de promovare a sănătăţii (31, 37, 40, 43, 65). Educaţia pentru sănătate a populaţiei trebuie să reprezinte un obiectiv major al politicii sanitare naţionale, orientate spre ridicarea nivelului de cultură

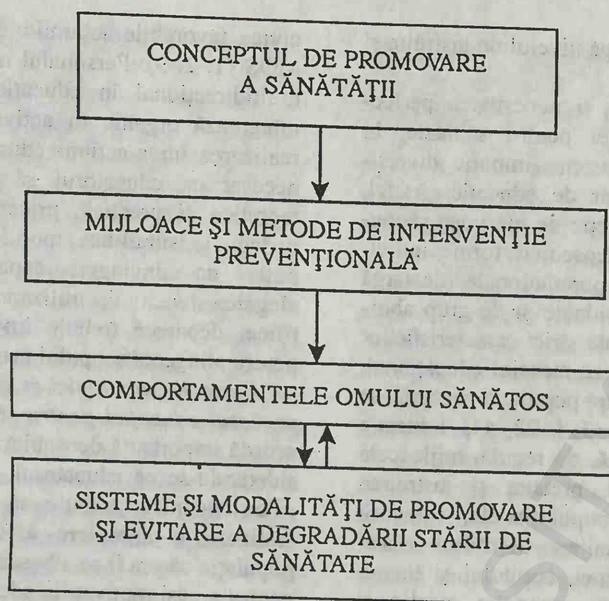


Fig. 3. *Structurile generale ale procesului de promovare a sănătăţii*
(după: D.V. Mc Queen, modificat)

sanitară a întregii populaţii, care trebuie să aibă o largă accesibilitate, o orientare predominant prevenţională, să asigure angajarea activă a populaţiei la acţiunile de promovare, păstrare şi refacere a sănătăţii individuale şi comunitare. De asemenea, o astfel de educaţie trebuie să fie optimistă, convingătoare, caracterizată printr-o exprimare accesibilă, utilizând tematici axate pe problemele principale de sănătate populaţională şi luând în consideraţie receptivitatea şi interesele populaţiei.

Se apreciază că educaţia pentru sănătate are trei laturi: *cognitivă*, care constă în comunicarea şi însuşirea de noi cunoştinţe necesare apărării şi menţinerii sănătăţii; *motivaţională*, adică asigură convingerea populaţiei privind necesitatea prevenţiei şi combaterii bolilor şi a dezvoltării armonioase a organismului, prin respectarea regulilor de sanogeneză; *comportamental-formativă*, care constă în însuşirea deprinderilor şi a comportamentelor sanogenice, cu aplicarea lor în practica cotidiană (3, 8, 16, 43, 63). În cadrul activităţii educaţionale, elementele formative stau pe primul plan, deoarece „educaţia nu constă în a învăţa pe cineva ce anume trebuie să gândească, ci a-i forma modul în care el trebuie să înveţe a gândi" (60). De aceea, se consideră că în noţiunea complexă de „cultură sanitară" se includ cunoştinţele, concepţiile, opiniile, atitudinile şi comportamentele populaţiei privind sănătatea individuală şi comunitară (24, 40).

Experţii Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii definesc educaţia pentru sănătate ca fiind metoda cea mai eficace de promovare a sănătăţii populaţionale, ceea ce impune ca noile strategii de sănătate să ţină seama de caracterul umanitar integrator al programelor educaţionale (1, 61, 63). V. Lisovschi (35, 36) sublinia importanţa celor trei principii de bază ale educaţiei pentru sănătate: *prioritatea*, cu alte cuvinte cu cât intervenţia este mai timpurie, cu atât educaţia pentru sănătate va fi mai eficace; *specificitatea* şi *autoritatea*, ceea ce înseamnă că prezintă importanţă opinia celor cu autoritate legitimă (medic, asistent medical, învăţător, educatoare ş.a.), care este mai credibilă dacă aceştia constituie un exemplu de comportament sanogenic; *integrarea educaţiei pentru sănătate în obiectivele politicii statului*, care este dependentă de condiţiile concrete ale societăţii, compatibilă cu statutul social-economic şi cultural al acesteia, în corelaţie cu progresele înregistrate în domeniul ştiinţelor medicale. Intercondiţionarea dintre educaţie şi sănătate este fundamentată prin funcţiile majore ale educaţiei pentru sănătate: funcţia sanogenică şi prevenţională. *Funcţia sanogenică* are ca scop optimizarea sănătăţii individuale şi comunitare, pentru atingerea idealului de sănătate. Ea se adresează populaţiei sănătoase, motiv pentru care constituie o parte integrantă a MOS. *Funcţia prevenţională* urmăreşte atingerea obiectivelor prevenţiei primare, secundare şi terţiare (8, 11, 12).

Acţiunile educaţiei pentru sănătate trebuie direcţionate nu numai spre formarea unor atitudini şi comportamente capabile să diminueze efectele agenţilor agresionali, biologici, fizici şi chimici, caracteristici vieţii moderne, ci trebuie orientate, în paralel, şi către combaterea unor manifestări, ilustrând componentele negative de natură să altereze mediul psihosocial, să lezeze principiile convieţuirii civilizate, respectul dintre oameni, politeţea relaţiilor interumane, estetica străzii şi a îmbrăcămintei, ţinuta localurilor publice etc. Carenţele de acest gen pot provoca stări de spirit negative, animozităţi, diminuarea tonusului neuro-afectiv, cu consecinţe nefavorabile pe planul sănătăţii în general şi al sănătăţii mentale, în mod deosebit. Potenţialul de sănătate individuală îmbracă o arie largă de manifestări, cuprinse între cei doi poli: sănătatea optimă şi exitusul. Indiferent de configuraţia stării de sănătate, oscilând între cele două limite, actul educaţional interferează toate treptele stării de sănătate sau de boală (34, 44, 53). În realizarea practică a educaţiei pentru sănătate pot fi utilizate o multitudine de forme şi mijloace. Chiar pentru acelaşi obiectiv educaţional pot fi utilizate mai multe forme şi metode (conferinţe, convorbiri, lecţii, proiecţii vizuale ş.a.). În general, sunt preferate metodele practic-aplicative. În acest sens, un cunoscut proverb chinez spune: „ceea ce aud uit aproape întotdeauna, ceea ce văd îmi amintesc uneori, dar ceea ce fac nu uit niciodată" (1, 13, 14, 24). Educaţia pentru sănătate se poate diferenţia, de asemenea, după mediul social (urban, rural), vârsta şi sexul participanţilor, tipul de colectivitate (grădiniţă, şcoală, întreprindere, şantier,

instituție, cartier, domiciliu), după nivelul de instruire şi interesele beneficiarilor.

Complexitatea fenomenului şi necesitatea perfecționării permanente a educației pentru sănătate, în vederea creşterii eficienței acesteia, impune diversificarea mijloacelor şi tehnicilor de educație. Astfel, acestea se vor diferenția în funcție de mărimea grupurilor cărora li se adresează, deosebind forme individuale, de grup (microgrup) şi populaționale (de largă informare). Dacă formele individuale şi de grup abordează tematici specifice, adaptate strict caracteristicilor persoanelor cărora li se adresează mesajul educațional, în formele cu adresabilitate pentru populația generală, se abordează teme de larg interes (3, 4, 22, 44). Educația persoanelor sănătoase utilizează, de regulă, mijloacele informării largi populaționale, precum şi instruirea diferențiată a unor grupuri populaționale, categorii ocupaționale sau formațiuni sanitare. În cadrul acestei forme, deosebim educația mamei, copilului şi tineretului, cea pentru învățământul preşcolar, şcolar şi universitar, educația ocupațională, la locul de muncă ş.a.

Familia constituie un factor esențial în asigurarea şi promovarea sănătății; de aceea, ea trebuie informată asupra problemelor de sănătate, pentru a încorpora aceste informații în sistemele ei de valori şi a le utiliza în comportamentul ei general. Fiecărei familii îi sunt proprii o serie de practici şi de atitudini față de sănătate de care membrii acesteia sunt puternic influențați în cursul întregii sale existențe. Deprinderile sanogene sunt întipărite încă din copilărie, iar valorile atribuite în familie anumitor practici şi obişnuințe sunt adesea dificil de modificat ulterior (18, 20, 33). Familia trebuie să coopereze cu şcoala în realizarea procesului complex de formare şi de educare a copilului şi tânărului. Numai într-o astfel de conjunctură poate fi concepută funcția educativă a familiei, în care mama joacă un rol esențial. Nivelul de cultură şi de educație al părinților are mare importanță şi influență în modelarea caracterului copilului, în formarea lui pentru viață şi societate. De asemenea, relațiile dintre părinți, climatul familial au o însemnătate covârşitoare pentru dezvoltarea somatică şi neuropsihică a copilului (2, 16, 24, 29). Procesul complex, cu largă extindere temporală şi spațială al educației pentru sănătate impune ca problemele sănătății să fie incluse şi în învățământul nemedical, deoarece se apreciază că insuficienta cunoaştere a problemelor de sănătate de către unele categorii ocupaționale, cum ar fi cadrele didactice, economiştii, statisticienii, inginerii, maiştrii şi tehnicienii din diferite ramuri industriale, arhitecții, psihologii, sociologii ş.a., ar putea influența nefavorabil, la un moment dat, aplicarea programelor şi a măsurilor pentru promovarea sănătății populaționale. În acest fel, educația pentru sănătate se va putea încadra într-o definiție cuprinzătoare, incluzând „orice acțiune de transmitere a unor cunoştințe medicale asupra unor persoane, colectivități, specialişti aflați în afara profesiilor medicale, utilizând metode şi mijloace prin care să se obțină de la aceştia decizii şi comportamente favorabile sănătății, integrate în activitățile lor obişnuite". Sănătatea populației este dependentă, în ultimă instanță, de măsura în care toți membrii societății o integrează în preocupările lor, atât pe plan individual, cât şi comunitar (5, 6, 7, 22, 67). Presa şi celelalte mijloace de comunicare populațională joacă un rol esențial în modelarea unei gândiri şi a unei conştiințe civice favorabile acțiunilor şi activităților medicale ale MOS (1, 2, 9). Personalul medico-sanitar este implicat multidirecțional în educația pentru sănătate care se integrează organic în activitatea de zi cu zi. Pentru realizarea unor acțiuni educativ-sanitare eficiente este necesar ca educatorul să posede o bună pregătire teoretică şi practică, pricepere, pasiune, simț psihopedagogic, subtilitate, mobilitate în gândire, imaginație, putere de convingere, capacitate de discernământ în alegerea tematicii, utilizarea unor metodologii ştiințifice, deoarece trebuie învinse numeroase dificultăți pentru atingerea scopului propus.

Factorii psihologici şi comunicarea interumană în procesul educației pentru sănătate. În ultimul timp se acordă importanță deosebită factorilor psihologici, considerându-se că educatorul, pe lângă cunoştințe medicale temeinice, trebuie să fie un bun psiholog, să realizeze o apropiere afectivă față de persoanele/populația cărora li se adresează. Pentru a fi convingător, pentru a găsi motivațiile adecvate, educatorul trebuie să aibă în vedere trăsăturile de personalitate ale celor educați, comportamentul acestora, caracteristicile psihologice de vârstă, sex şi chiar individuale, pentru ca mesajul educațional să fie recepționat şi să fie capabil să formeze sau să modifice comportamentul populației (2, 3, 5, 15, 19). De asemenea, îmbunătățirea metodologiei educației pentru sănătate şi creşterea eficienței acesteia nu pot fi realizate fără o analiză atentă a acțiunii în sine, cu stabilirea factorilor perturbatori şi a celor care pot asigura optimizarea procesului. Educația pentru sănătate trebuie considerată un proces de comunicare interumană, în cadrul căruia se efectuează un transfer de informații privind modalitățile de menținere a stării de sănătate individuală şi comunitară, informații pe baza cărora se încearcă imprimarea unor deprinderi şi comportamente sanogenice (2, 16, 28, 44, 68, 69). În domeniul sănătății, formarea unui comportament sanogen nu se manifestă imediat, acțiunile educaționale trebuie privite ca „investiții pe termen lung". Numai prin înțelegerea acestui adevăr poate fi evaluată în mod corect şi realist eficiența educației pentru sănătate (65, 69).

Printre numeroşii factori care împiedică valorificarea deplină a metodelor şi formelor educativ-sanitare sunt unii care țin de concepțiile unor cadre medico-sanitare, iar alții aparțin populației. În absența unor practici susținute de MOS, mulți oameni se consideră sănătoşi, deşi în realitate sunt doar aparent sănătoşi, sau încă sănătoşi, şi ignoră măsurile prevenționale. Combaterea acestei concepții eronate constituie sarcina principală a educației pentru sănătate. Deşi cadrele medico-sanitare desfăşoară o activitate educațională, utilizând o gamă largă de căi şi mijloace, eficiența este nesatisfăcătoare, deoarece: nu se utilizează întotdeauna formele cele mai convingătoare, din punctul de vedere al conținutului, formei de adresabilitate, stilului de exprimare, natura argumentelor; orientarea educației este predominantă față de boli şi bolnavi şi în mai mică măsură față de populația sănătoasă; formele cu largă adresabilitate pun deseori accentul pe unele boli rare, ceea ce limitează eficacitatea actului educativ; limbajul utilizat nu este întotdeauna cel adecvat, ceea ce diminuează accesibilitatea educației pentru sănătate şi eficacitatea acesteia. Pe lângă toate acestea, este necesar ca, în măsură mai mare, conținutul educației pentru sănătate să se identifice cu problemele ce prezintă un

interes general şi corespund posibilităţilor de realizare practică de către populaţie.

Există mai multe cauze obiective care fac ca eficienţa educaţiei pentru sănătate să nu fie satisfăcătoare. Una dintre aceste dificultăţi constă în faptul că că, printre domeniile abordate de aceasta, este şi cel al obiceiurilor şi deprinderilor adânc înrădăcinate în trecut. Din această cauză, încercările de a le modifica sunt de multe ori interpretate ca „atacuri" împotriva patrimoniului comportamental al omului. A încerca o schimbare în acest sens înseamnă a ataca o anumită formă de viaţă imprimată, a afecta echilibrul tradiţional, a tulbura obiceiurile şi moravurile. O altă dificultate are în vedere faptul că oamenii, în general, nu pot percepe cu promptitudine beneficiile pe care le aduc modificările sanogenice ale comportamentului. Fiind o investiţie pe termen lung şi fără avantaje care se pot evidenţia imediat, educaţia pentru sănătate apare ca un atentat, o piedică în calea satisfacerii unor plăceri şi comodităţi, multe dintre acestea fiind considerate câştiguri ale civilizaţiei contemporane (2, 3, 5, 22, 27, 44). În acest context, educaţia pentru sănătate trebuie înţeleasă ca un instrument pentru asigurarea unui echilibru armonios de viaţă, şi nu ca o sumă de interdicţii sau sfaturi cu caracter restrictiv, coercitiv (2, 3, 16). Cu toate obstacolele pe care le întâmpină educaţia pentru sănătate, componentă de bază a MOS, utilizată raţional şi eficient, s-a dovedit o armă redutabilă în apărarea sănătăţii populaţiei.

În epoca modernă, educaţia pentru sănătate contribuie efectiv la ridicarea nivelului de cultură sanitară, ceea ce asigură îmbunătăţirea stării de sănătate a populaţiei prin cultivarea unui stil de viaţă tot mai sanogen, în scopul atingerii idealului de sănătate bio-psiho-socială (3, 27, 28, 33). Statutul educaţiei pentru sănătate în societatea contemporană impune ca aceasta să se constituie într-o disciplină ştiinţifică care să devină, într-o mai mare măsură, un instrument de bază al realizării obiectivelor MOS, printr-o utilizare organizată şi sistematică a acesteia, reevaluându-se, în acelaşi timp, mijloacele, tehnicile şi metodele apte să asigure dezvoltarea unui comportament preventional-sanogen pentru asigurarea idealului de sănătate individuală şi comunitară (1, 9, 11, 16, 24, 65, 68).

Bibliografie

1. Bergler R.: Les mass media et l'éducation pour la santé ; Limites et possibilités; *Rev. Intern. Educ. Santé*, 1980, 23, 124-141.
2. Blaxter M.: *Health and lifestyle* ; Ed. Tanistock, Londra, 1990.
3. Boocock S.S.: *Sociology of education : an introduction*; 2nd ed., Houghton Miffilen Co., Boston, 1980.
4. Brieger W.R., Ramakrishna J.: Health education: social marketing does not have all the answers; *World Health Forum*, 1987, 8, 3, 384-386.
5. Bunter R., MacDonald G.: *Health promotion: disciplines and diversity* ; Routledge, Londra, 1992.
6. Buşoi Gr.: Importanţa depistării factorilor favorizanţi de îmbolnăvire la omul sănătos; vol. rez : *Primul congres naţional de medicină generală*, 5-7 noiembrie 1987, Bucureşti, 21-26.
7. Cimpoeru A., Stănescu V.: Sănătatea ca problemă pentru învăţământul de specialitate nemedical. În: *Trecut şi viitor în medicină*; sub red. G. Brătescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981, 705-709.
8. Cimpoeru A., Stănescu V.: Educaţia pentru sănătate de gradul zero. În: *Apărarea sănătăţii ieri şi azi*; sub red. G. Brătescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 1984, 445-447.
9. Cooper J.A.D.: The State of medical education in the United States; *Lancet*, 1982, 2, 8297, 560-565.
10. Doll R.: Perspective de l'action préventive; *Forum Mond. Santé*, 1983, 4, 3, 246-256.
11. Dorobanţu I.: *Educaţia pentru sănătate*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1985.
12. Dorobanţu I.: Coordonate actuale ale educaţiei sanitare. În: *Din tradiţiile medicinei şi ale educaţiei sanitare*; sub red. G. Brătescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 583-587.
13. Duda R.: Medicină, sănătate, societate; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1981, 2, 260-269.
14. Duda R.: Direcţiile principale ale educaţiei sanitare în ţara noastră ; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1984, 8, 1, 186-187.
15. Duda R., Cozma N.: Opinii şi experienţe privind pregătirea psihopedagogică a studenţilor în medicină şi farmacie ca viitori educatori pentru sănătate. În: *Pedagogie universitară*; sub red. C.Gh. Marinescu, Iaşi, 1987, 161-165.
16. Duda R.: Educaţia pentru sănătate şi cooperarea populaţională în medicina omului sănătos. În: *Medicina omului sănătos. Probleme de epidemiologie modernă*; A. Ivan, Ed. Medicală, Bucureşti, 993, 242-256.
17. Fodor O.: pro*filaxia. Probleme biomedicale şi sociale*; sub red.: Fodor O., Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.
18. Froom J.: Family medicine: a unique discipline; Israel, *J. Med. Sci.*, 1984, 20, 1, 59-62.
19. Fülöp T.: Santé publique: nouvelles tendances de l'enseignement supérieur; *Chr.* I, 1977, 31, 406-409.
20. Geyman J.P., Rosenblatt R.A.: The content of family practice: current status and future trends; *J. Fam. Pract.*, 1982, 15, 677-682.
21. Giesecke J.: The epidemiology of vaccination. În: *Modern infectious disease epidemiology*; Arnold The Hodder Headline Group, 1994.
22. Green L.W., Ottoson J.M.: *Public health*; *community health*; 7th ed., Mosley Year Book, Inc., 1994.
23. Groff G.D.: Preventive Medicine: a new challenge for medical education; *New York State J. Med.*, 1988, 88, 1, 1-3.
24. Helman C.G.: *Culture, health and illness*; Ed. Oxford Butterworth-Heiremann, Woburn M.A., 1994.
25. Heading V.E.: Educating phisicians in the art of counseling for genetic disordes; *Perspectives Biol. Med.*, 1982, 25, 3, 428-432.
26. Horvath N., Howat P.: Towards health education. A critique of the art policy on preventive medicine; *Med. J. Austr.*, 1983, 1, 4, 177-179.
27. Ivan A.: Prevenţia. În: *Medicina omului sănătos. Probleme de epidemiologie modernă*; sub red.: A. Ivan; Ed. Medicală, Bucureşti, 1993, 230-239.
28. Ivan A.: Medicul de medicină generală şi medicina omului sănătos. În: *Medicina omului sănătos. Probleme de epidemiologie modernă*; sub red.: A. Ivan, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993, 257-271.
29. Ivan A.: Sanogeneză familiei. În: *Medicina omului sănătos. Probleme de epidemiologie modernă*; sub red.: A. Ivan, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993, 272- 276.

30. Kark S.L.: Il faudrait un enseignement supérieur de la santé publique et de la médecine communautaire dans les pays en développement; *Forum Mond. Santé*, 1983, 4, 4, 391-394.
31. Lazare Br.: Orientări, realizări şi perspective în domeniul medicinei generale; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1987, 1, 179-182.
32. Lansdown R.: Health promotion and health education; *J. Roy. Med.*, 1989, 6, 82, 374-375.
33. Le-Riche W.H., Milner J.: The family and community. În: *Epidemiology as medical ecology*; Le Riche W.H., Milner J. (coord.), Churchill-Livingstone, Edinburgh-Londra, 1971, 281-306.
34. Lekarev L.G.: Prophylactic priority – the most important deontological requirement of the contemporary epoch; *Santé publique*, 1979, 4, 321-332.
35. Lisovschi V.: Actualitate şi perspectivă în educaţia pentru sănătate. În: *Trecut şi viitor în medicină*; sub red. G. Brătescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981, 689-695.
36. Lisovschi V.: Merite şi puncte vulnerabile ale educaţiei pentru sănătate. În: *Momente din trecutul medicinei*; sub red. G. Brătescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 1983, 629-637.
37. Marinescu C.Gh., Duda R.: Experienţe şi exigenţe în activitatea de educaţie sanitară. În: *Dimensiuni şi valenţe sociologice ale medicinei* ; Iaşi, 1988, 215-225.
38. Parkerson G.R. *et al.*: Association among family support, family stress and personal functional health status ; *J. Clin. Epidem.*, 1989, 42, 3, 217-321.
39. Pavlid V.: *Educaţie şi sănătate*; Ed. Did. şi Pedag., Bucureşti, 1972.
40. Penciu P., Pavlid V., Dorobanţu I.: *Educaţie sanitară – teorie şi metodă*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1970.
41. Popescu T.: *Educaţia adulţilor*; Ed. Didact. şi Pedag., Bucureşti, 1974.
42. Popescu Gr.: Răspunderea socială a medicului contemporan; *Rev. Forum*, Bucureşti, 1983, 5, 35-40.
43. Purcell E.F.: *Recent trends in medical education*; Josiah Macy Jr. Foundation, New York, 1972.
44. Qualls N.L., Teutsch S.M.: The role of prevention effectivenes in the development, implementation and evaluation of public health prevention strategies; *Curr. Issues Public Health*, 1996, 2, 165-169.
45. Rakel R.E.: Family medicine: the need for research; *JAMA*, 1983, 249, 1, 75-77.
46. Reeman A.S.: Encouraging the practice of health medicine and health promotion; *Publ. Hlth. Rep.*, 1982, 97, 216-219.
47. Robin E.D.: La formation des médecins aux Etats-Unis d'Amérique de la philosophie à l'application; *Forum Mond. Santé*, 1981, 2, 1, 118-124.
48. Sklaire M.W.: Health education and the school physician; *New York State J. Med.*, 1977, 77, 7, 1124-1128.
49. Stallones R.A.: Challeges to preventive medicine in the last quarter of the 20th century; *J. Occup. Med.*, 1977, 19, 4, 245-249.
50. Stănescu V., Cimpoeru A.: Contribuţia presei la modelarea unei gândiri favorabile acţiunilor medicale preventive. În: *Momente din trecutul medicinei*; sub red. G. Brătescu; Ed. Medicală, Bucureşti, 1983, 939-943.
51. Stănescu V., Cimpoeru A.: Opinii privind pregătirea studenţilor în medicină ca viitori educatori pentru sănătate. În: *Retrospective medicale*; sub red. G. Brătescu; Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 546-648.
52. Taylor R.B.: *Fundamentals of family medicine*; Taylor R.B. (coord.), Springer-Verlag, New York, 1983.
53. Vincent B.: La prévention: une épreuve pour le médecin et le malade; *Rev. Prat.*, 1993, 7, 225, 37-47.
54. Wall S.: Epidemiology for prevention; *Intern. J. Epidem*, 1995, 24, 4, 655-664.
55. Wassermann H.P.: Continuing medical education; *South African Med. J.*, 1982, 61, 21, 772-776.
56. Watson G.I. : Learning and teaching by family doctors. În: *Epidemiology and research in general practice*; G.I. Watson (coord.); The Royal College of General Practioners, 1982, Londra, 265-280.
57. Zamfir Gh., Alexa L., Melinte C., Stavri Gr., *et al.*: Un secol de activitate de medicină preventivă la I.M.F. Iaşi (1882-1982); *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1983, 4, 707-725.
58. Zamfir Gh.: Noile valenţe ale activităţii medicului generalist în condiţiile actualului nivel de dezvoltare a societăţii contemporane. Masă rotundă : „Formarea şi perfecţionarea în specialitatea de medicină generală". În vol. rez. *Primul congres naţional de medicină generală*, Bucureşti, 5-7 noiembrie 1987.
59. Zamfir Gh., Melinte C.: Reflecţii pedagogice privind orientarea eco-socio-profilactică a învăţământului medical. În : *Pedagogia universitară. Tradiţie şi modernitate. Experimente şi exigenţe*; sub red. C.Gh. Marinescu, *Rev. Med. Chir.* Iaşi, Supl., 1987, 96-104.
60. *** *Rapport sommaire de la conférence internationale sur l'éducation des adultes*; U.N.E.S.C.O., Montréal, 1960.
61. *** Le programme d'éducation sanitaire de l'OMS; *Chr. OMS*, 1974, 28, 448-458.
62. *** Symposium on epidemiology in medical education; *Internat. J. Epidem.*, 1973, 2, 4, 355-448; *Brit. Med. J.*, 1974, 5911, 133-134.
63. *** *Principes et méthodes d'éducation pour la santé*; Rapport sur la réunion d'un groupe de travail de l'OMS, Dresde, 1977, ed. 1979.
64. *** Médecin généraliste à Haslemere surrey, Royaume Uni; *The Practitioner*, 1981, 225, 1361-1369.
65. *** Medical education in the United States, 1988-1989; *J.A.M.A.*, 1989, 262, 8, 1001-1068.
66. *** Healthy people 2000: national health promotion and disease prevention objectives for year 2000; *MMWR*, 1990, 689-697.
67. *** La famille et la santé; *Rap. Trim. Stat. Sanit.*, OMS, 1994, 46, 6, 1-29.
68. *** Surveillance for characteristics of health education among secondary schools. School health education profiles, 1998; *MMWR*, 2000, 49, SS-8, 1-12.
69. *** Changes in the public health system; *MMWR*, 199, 48, 50, 1141-1147.

Capitolul VII

Combaterea (controlul) în bolile transmisibile

Ioan Stelian Bocşan

„Păstrarea sănătăţii este, fără, îndoială, cel dintâi bun şi baza celorlalte bunuri din viaţă." – René Descartes

Măsurile de prevenţie şi combatere (control) în bolile cu etiologie infecţioasă cuprind, conceptual şi faptic, trei grupuri de măsuri (18): 1. ameliorarea rezistenţei populaţiei expuse faţă de riscurile de origine ambientală/exogenă şi endogenă: măsuri de igienă, nutriţie, imunizări, chimioprofilaxie, factori psihologici, activitate fizică ordonată, sfat genetic; 2. ameliorarea calităţii mediului şi diminuarea până la înlăturarea riscurilor infecţioase ambientale: sanitaţie, igiena aerului, apei, alimentelor, controlul contaminării infecţioase ambientale, controlul asupra vectorilor şi animalelor vectoare; 3. ameliorarea funcţionalităţii sistemului de sănătate astfel încât să crească probabilitatea, eficacitatea şi eficienţa primelor două: acces la reţeaua sanitară, eficienţa acesteia, resurse disponibile, priorităţi, posibilităţi de depistare şi izolare precoce, supravegherea contacţilor, educaţie, implicare socială, legală, politică şi administrativă, cuantificarea problemelor şi a eficienţei şi eficacităţii măsurilor de control. Măsurile de prevenţie şi combatere care se impun în cazul fiecărei boli transmisibile trebuie cunoscute teoretic şi apoi incluse în ansamblul măsurilor de prevenţie, respectiv de combatere, ghidat după obiectivele activităţilor denumite *activităţi antiepidemice* (3).

Activitatea antiepidemică preventivă (AAP) are un caracter permanent şi obligatoriu pentru întreaga reţea medico-sanitară, iar conţinutul ei ţine seama de patologia infecţioasă existentă, de caracteristicile şi particularităţile epidemiologice ale acestor boli prezente în populaţie, de maniera lor de constituire şi de manifestare a proceselor epidemiologice. Se urmăreşte realizarea şi aplicarea unei strategii antiepidemice optime care să poată influenţa cel puţin unul dintre factorii epidemiologici primari (determinanţi) ai bolii vizate. În acelaşi timp, se asigură aplicarea măsurilor de intervenţie prevenţională – vaccinoprevenţie, activităţi de decontaminare, dezinsecţie, deratizare (DDD), asanarea surselor de agent infecţios, elaborarea normativelor antiepidemice în context şi formă legiferată, elaborarea planurilor de supraveghere, evaluarea acestor activităţi etc.

Activitatea antiepidemică combativă (AAC), sau lupta în focar (LF), are ca scop primordial limitarea extinderii şi lichidarea focarului epidemiologic de boală transmisibilă (BT) apărut. Caracteristicile LF sunt: este o activitate ocazională, declanşată şi desfăşurată numai când apare în populaţie un focar epidemiologic de BT; LF se declanşează obligatoriu la cea mai mică suspiciune de BT şi nu se poate întrerupe decât dacă se infirmă diagnosticul iniţial; are caracter de urgenţă; orice tergiversare a declanşării luptei în focar este urmată de extinderea zonei afectate şi de creşterea numărului cazurilor de BT în focar, deci implicit se măreşte volumul de muncă necesară pentru stingerea focarului; desfăşurarea AAC trebuie să aibă loc respectându-se cu cât mai mare stricteţe principiul infecţiozităţii; aceasta presupune că persoanele care intervin în focar, cunoscând principalele caracteristici epidemiologice ale bolii (agent etiologic, sursă de agent patogen, posibilităţi de realizare a transmiterii, receptivitate faţă de infecţie, contagiozitate, difuzibilitate), să evite a se contamina şi a deveni ele însele victime ale evoluţiei focarului respectiv; respectarea principiului infecţiozităţii este cel mai uşor de realizat în bolile cu transmitere pe cale digestivă („fecal-orală"), mai dificil în cele cu transmitere prin aer contaminat şi transcutan, cvasiimposibil în boli nou apărute şi ale căror caracteristici epidemiologice nu sunt cunoscute la începutul desfăşurării LF faţă de astfel de boli; lichidarea focarului, deci finalizarea LF, revine cabinetului medical de familie teritorial, chiar dacă iniţial la realizarea acţiunilor din LF participă cadre şi unităţi medico-sanitare de diverse specialităţi; numai la nivelul reţelei de bază locale există toate datele necesare finalizării corecte a LF; în cazul focarelor epidemiologice de mare amploare sau constituite de boli cu mare risc epidemiologic sau/şi clinic, executarea LF se realizează în strânsă colaborare a medicului de familie cu alte unităţi şi instituţii specializate (reţeaua antiepidemică, clinicieni de BT, igienişti ş.a.); în astfel de situaţii, după primele măsuri de intervenţie în focar, se alcătuieşte în comun aşa-numitul *plan complex de combatere* sau *plan de lichidare a focarului*, alcătuit pe baza sarcinilor de mai jos.

Asemănător cu AAP, în AAC se desfăşoară dinamic o serie de acţiuni, denumite generic *sarcini antiepidemice combative*, care se execută atât în cazurile confirmate, cât şi în cele suspecte de BT: executarea *anchetei epidemiologice* care permite stabilirea diagnosticului sau suspiciunii de BT; izolarea bolnavilor şi contacţilor acestora; anunţarea, înregistrarea şi declararea cazurilor de BT; prelucrarea sanitară a focarului; protecţia receptivilor; instruirea sanitară şi antiepidemică şi educaţia pentru sănătate, în focar şi perifocar.

Stabilirea diagnosticului sau suspiciunii de BT oferă justificarea declanşării AAC. Cea mai vagă suspiciune de BT obligă medicul care a văzut cazul să declanşeze LF şi să o continue până la infirmarea diagnosticului sau până la stingerea focarului.

Diagnosticul de BT se bazează pe: diagnosticul epidemiologic, clinic şi de laborator.

Diagnosticul epidemiologic al unei BT este de importanţă majoră pentru întreaga desfăşurare a LF; stabilirea diagnosticului epidemiologic se face în contextul datelor oferite de situaţia epidemiologică din zonă şi se bazează pe o serie de date personale ale bolnavului, adesea neglijate iniţial ca valoare diagnostică: datele de *identitate* ale bolnavului (nume, prenume) pot fi relevante diagnostic pentru medicul de familie, mai ales dacă în familia bolnavului au mai existat de curând cazuri de BT; *vârsta* bolnavului poate orienta diagnosticul clinico-etiologic, ţinând seama de diferenţele de incidenţă pe grupuri de vârstă ale unor BT; astfel, prezenţa unui sindrom eruptiv cutanat febril la un copil orientează diagnosticul în primul rând spre o boală cu exantem de etiologie infecţioasă, pe când la adult intră în discuţie iniţial exanteme toxice, alergice, iar cele de cauză infecţioasă numai după ce le-am exclus pe primele; *sexul* bolnavului poate face uneori ca balanţa raţionamentului să încline spre un anumit diagnostic, cunoscută fiind la unele BT frecvenţa mai mare la unul din sexe (scarlatina, varicela, septicemii ş.a.); *domiciliul* bolnavului sugerează adesea diagnosticul, mai ales în situaţiile în care există focare epidemiologice cunoscute deja în anumite zone ori localităţi sau există zone cu fond endemic pronunţat pentru o anumită patologie transmisibilă; *profesia* şi *locul de muncă* sunt de mare folos în orientarea diagnosticului la cazurile care efectuează o activitate profesională în mediu infecţios sau cu potenţial epidemiogen deosebit; afirmaţia este valabilă atât pentru adulţi, cât şi pentru copii (cuprinşi sau nu în colectivităţi educaţionale sau de îngrijire); pentru o aceeaşi profesie (de exemplu, medic), locul de muncă poate să aducă variate riscuri de BT (infecţionist, ftiziolog, epidemiolog, bacteriolog, dermatovenerolog, comparativ cu medic sportiv, expertiza capacităţii de muncă ş.a.); astfel, în colectivităţile de copii sunt mai frecvente hepatita acută virală de tip A, infecţiile acute respiratorii, enterovirozele, dizenteria cu *S. Sonnei*, rubeola; la adulţi putem întâlni mai frecvent – în legătură cu profesia şi locul de muncă – BT ca hepatita acută virală de tip B, bruceloza, leptospiroza, antraxul, ankylostomiaza, tuberculoza ş.a.; pentru valorificarea profesiei şi locului de muncă drept elemente de diagnostic epidemiologic, medicul consultant trebuie să cunoască specificul celor două elemente şi riscul de BT care le caracterizează, pentru a putea emite supoziţii diagnostice cu suport realist; din *antecedentele eredo-colaterale* ale pacientului, semnalarea altor cazuri de BT în familie, a unor purtători cunoscuţi sau a unor cazuri de boli cronice cu posibilă etiologie infecţioasă (de exemplu, hepatopatie cronică – virusul hepatitei B) facilitează emiterea cel puţin a unui diagnostic de prezumţie de BT; prezenţa în antecedentele personale patologice a unor BT permite eliminarea lor din lista posibilă a diagnosticelor actualei îmbolnăviri, datorită caracterului lor imunizant pentru toată viaţa: rujeola, rubeola, infecţia urliană, hepatita A ş.a.; dimpotrivă, existenţa în antecedente a unor anumite BT care nu imunizează protector organismul sau chiar creează predispoziţie pentru recidive trebuie cunoscută la fel de bine (erizipel, boli diareice, lambliază, pneumonii, micoze etc.); capitolul antecedentelor personale fiziologice ocupă un loc aparte în diagnosticul epidemiologic al BT: la nou-născut şi la sugar sunt importante inclusiv evenimentele tangente cu patologia infecţioasă care s-au desfăşurat în cursul sarcinii; astfel, în explicarea unui sindrom icteric prelungit al nou-născutului trebuie să intre în discuţie şi suportarea de către mamă în cursul sarcinii (mai ales spre finalul ei) a hepatitei B, toxoplasmozei, rubeolei, citomegaliei, luesului, herpesului; calitatea biologică a organismului nou-născutului, analizată prin prisma scorului Apgar şi a alimentaţiei naturale – factori care pot influenţa rezistenţa nespecifică şi specifică antiinfecţioasă a organismului –, permite judecarea mai pertinentă a şansei apariţiei sau nu a unei BT la această vârstă; la toate vârstele, dar mai ales la copii, adolescenţi şi adulţi sub 45 de ani, trebuie cunoscute antecedentele vaccinale; teoretic, o vaccinare corect efectuată (primovaccinare completă şi revaccinări) oferă protecţie specifică pentru o perioadă bine precizată în cazul fiecărui vaccin; *condiţiile de muncă şi de viaţă* ale bolnavului pot să releve intervenţia unor factori favorizanţi pentru apariţia BT; astfel, pulberile şi aglomeraţia plus lipsa condiţiilor de igienă adecvate favorizează bolile transmisibile ale aparatului respirator, tegumentelor şi mucoaselor; standardul scăzut de igienă, nivelul de trai nesatisfăcător, promiscuitatea, aglomeraţia, lipsa deprinderilor igienice promovează apariţia tuberculozei şi parazitozelor, favorizează evoluţia nefavorabilă a BT sau reinfecţiile; este important de aflat dacă la domiciliul bolnavului există animale domestice (vite, oi, capre, porci, câini, pisici), păsări de curte, animale sau păsări mici de agrement (papagali, broaşte ţestoase, peşti de acvariu etc.), dacă locuinţa este infestată cu rozătoare, insecte hematofage, muşte ş.a.; trebuie precizat modul de aprovizionare curentă cu apă potabilă şi starea igienică a sursei de apă, modul de păstrare şi consum al alimentelor şi sursele extracomerciale de hrană, dacă locuinţa are canalizare şi care sunt modalităţile de colectare, păstrare şi înlăturare a reziduurilor din gospodărie; aceleaşi aspecte interesează şi pentru locul de muncă şi, eventual, de cazare şi transport la locul de muncă; *toxicomaniile* (consumul de alcool, fumatul, utilizarea de droguri) atrag atenţia asupra unui fond biologic deprimat ca integritate a apărării antiinfecţioase, deci intervin permisiv pentru apariţia de BT; *anamneza* trebuie să fie nu numai o relatare a succesiunii de evenimente clinice şi eşecuri terapeutice care au premers internării; ea trebuie să releve cât mai exact, calendaristic şi calitativ, împrejurările în care s-a produs îmbolnăvirea (de exemplu, transfuzie pentru hepatita acută virală tip B sau C, consum de apă din sursă necunoscută pentru o febră tifoidă, expunere intempestivă la frig pentru pneumonie, consum de carne de porc necontrolată veterinar pentru trichineloză, contact cu un bolnav sau purtător cunoscut); aceasta trebuie să constituie ceea ce se numeşte, uzual, *anamneza epidemiologică*; în plus, în conjunctura actuală este extrem de importantă anamneza turistică, adică identificarea deplasărilor (perioadă, traseu, evenimente deosebite în acest timp) efectuate de bolnav înainte de îmbolnăvire cu un interval echivalent incubaţiei maxime a bolii pe care o suspectăm; interesează, în acest sens, mai ales deplasările în zone cunoscute ca endemice sau epidemice, cu focare constituite de BT cu mare difuzibilitate şi contagiozitate.

Diagnosticul clinic al BT este relativ uşor de stabilit, date fiind manifestările patognomonice pentru fiecare îmbolnăvire în forma sa tipică; atipismul unor BT impune necesitatea diagnosticului epidemiologic şi de laborator. Se recomandă ca stările febrile a căror cauză nu se poate lămuri în primele trei zile de evoluţie să fie interpretate ca o posibilă BT şi să se procedeze în consecinţă.

Diagnosticul de laborator este valoros în patologia transmisibilă pentru că poate sprijini o prezumţie clinico-epidemiologică sau o poate infirma, permite diagnostice retroactive şi verificarea eficienţei unei terapii antiinfecţioase. Dintre metodele de diagnostic de laborator, importante sunt cele care conduc la un diagnostic precoce: dozarea nivelului seric al ALAT, a prezenţei în urină a urobilinogenului şi pigmenţilor biliari pentru diagnosticul de hepatită acută virală; frotiul direct pentru precizarea agentului cauzal al unei meningite purulente, al unei angine pultacee sau al unei supuraţii; numărul leucocitelor şi formula leucocitară pentru o tuse spastică trenantă care sugerează sindromul pertussoid etc. Prin aceste trei categorii de elemente încercăm să creionăm o suspiciune sau un diagnostic cert de BT. Deoarece BT reprezintă urgenţe epidemiologice şi medicale, ori de câte ori bănuim că un pacient ar putea avea o BT trebuie să afirmăm această supoziţie diagnostică şi să procedăm în consecinţă, până la elucidarea situaţiei. Datorită caracterului de urgenţă, se admite un exces de diagnostic de BT; nu există eroare de diagnostic prin exces, ci numai prin carenţă.

Depistarea şi izolarea bolnavilor şi contacţilor lor din focar. Aşa cum menţionam anterior, cea mai mică suspiciune de BT ne obligă să procedăm la izolarea sa imediată, obligatorie în spital şi/sau la domiciliu. Pentru BT cu *izolare obligatorie în spital*, evacuarea de la domiciliu la secţia (spitalul) de BT se face de urgenţă, în primele 24 de ore de la depistare, cu autosanitara, bolnavul fiind însoţit de un cadru mediu. O autosanitară transportă o dată un singur bolnav şi în nici un caz mai multor bolnavi, cu boli diferite; numai în focarul cu cazuri numeroase simultan (de exemplu, toxiinfecţii alimentare) se admite transportarea în aceeaşi maşină a mai multor bolnavi – toţi cu aceeaşi boală. Spitalul care preia spre izolare pacientul adus în acest mod are obligaţia de a asigura decontaminarea vehiculului. La fel se procedează şi în situaţia în care bolnavul a fost adus la spital cu un alt autovehicul – însoţit obligatoriu la spital de un cadru mediu sanitar. Izolarea în spital se face funcţie de diagnosticul de internare emis de medicul specialist. Cazurile cu diagnostic incert, cu suspiciunea diagnostică iniţială neconvingător susţinută prin elementele diagnostice disponibile la internare, se recomandă a fi izolate în primele zile într-o secţie de observaţie, cu saloane mici de 1-2 paturi, atitudine necesară orientării mai exacte a diagnosticului. Cazurile cu suspiciune diagnostică apropiată de certitudine se izolează prin internare în secţia de profil: boli ale aparatului respirator, cu exantem, hepatită etc. Este bine ca izolarea bolnavilor cu aceeaşi boală şi agent etiologic diferit să se facă separat (dizenteria cu shigele diferite, hepatite B şi non-B, angine cu streptococ şi fără etc.) Mai ales în bolile cu etiologie virală, unde nu dispunem de tratament etiotrop în mod curent, este oportună izolarea separată a cazurilor în prima parte a bolii care este contagioasă de cazurile care sunt în faza de remisiune şi care ar putea suporta o infecţie încrucişată cu consecinţe ulterioare individuale şi colective (infecţie nosocomială). Din grupa bolilor cu *izolare obligatorie în spital*, pot fi izolate la domiciliu formele uşoare şi medii de scarlatină şi de hepatită acută virală, dacă: bolnavul provine din mediul urban, dispune de cameră separată pentru izolarea la domiciliu, există o persoană adultă imună care să-l îngrijească, sunt asigurate posibilităţi de decontaminare curentă, iar epidemiologul teritorial avizează favorabil această variantă de izolare. Scarlatina este mai uşor de acceptat a fi izolată la domiciliu; dacă se poate asigura atât izolarea corespunzătoare, cât şi aplicarea corectă a tratamentului, riscul extinderii focarului este redus, tocmai datorită maniabilităţii constant crescute a streptococului beta-hemolitic grup A, prin penicilină. În cazul hepatitelor acute virale, izolarea la domiciliu a unui astfel de bolnav este discutabilă ca aprobare şi realizare; rezervele faţă de o astfel de atitudine se nasc din difuzibilitatea remarcabilă a virusului hepatitei A, din necesitatea supravegherii – clinic şi prin laborator – de specialitate a bolnavului cel puţin în primele 2-3 săptămâni din faza de stare a bolii şi a necesităţilor de decontaminare mai pretenţioase decât în infecţiile streptococice. Pentru bolile cu *izolare la domiciliu*, se consideră că riscul epidemiologic şi clinic nu este atât de mare încât să se impună carantinarea în spitalul de boli infecţioase. Dacă nu pot fi asigurate condiţii de izolare la domiciliu sau la infirmeria colectivităţii din care face parte bolnavul, se recurge la izolarea în spital conform regulilor descrise mai sus. Din acelaşi grup de BT, se mai recomandă izolarea în spital pentru cazurile complicate, cazurile cu potenţial de apariţie a complicaţiilor, cazurile care evoluează pe teren imunodeprimat (iatrogen sau prin boală), cazurile care impun măsuri terapeutice speciale realizabile numai în condiţii de spital. Indiferent de boală şi de modul în care se asigură izolarea, ea trebuie realizată până la dispariţia certă a contagiozităţii. Pentru cazurile care evoluează spre starea de purtător convalescent, externarea din spital se va face conform dispoziţiilor în vigoare ale Ministerului Sănătăţii. La cazurile cu perioadă scurtă de contagiozitate (gripă, infecţii cu streptococ tratate etc.), durata este dată nu numai de izolarea propriu-zisă, ci şi de necesităţile de asistenţă medicală curativă. Contacţii bolnavilor din focar, dacă sunt persoane receptive, se pot infecta de la bolnavi venind în contact cu ei în perioada lor de contagiozitate şi într-o modalitate care a permis preluarea agentului infecţios. Decelarea contacţilor din focar se începe imediat după emiterea suspiciunii sau diagnosticului de BT şi se aprofundează prin ancheta epidemiologică. *Izolarea contacţilor* se asigură la domiciliu sau în colectivitate, cu excepţia contacţilor de holeră şi de pestă, care se izolează în spital. Izolarea se face pentru o perioadă egală cu incubaţia maximă a bolii, calculată din ziua în care a fost izolat ultimul bolnav. La cazurile la care s-a aplicat imunoprevenţia pasivă cu gamaglobuline se recomandă prelungirea izolării cu 1-2 săptămâni peste incubaţia maximă, date fiind posibilităţile de evoluţie atipică a infecţiei în astfel de condiţii. Deoarece contacţii sunt consideraţi ca potenţiale surse de agent patogen, maniera de izolare ţine seama şi de perioada în care ei ar fi în stare de contagiozitate (de exemplu, un contact de varicelă trebuie scos din colectivitate şi izolat fizic prin carantinare la

domiciliu în perioada în care el ar putea fi contagios, adică între zilele 11 şi 21 de incubaţie, în rest nefiind necesară carantina). Izolarea contacţilor include atât carantina propriu-zisă, cât şi măsuri de „izolare morală" amintite în cazul purtătorilor de germeni patogeni. Se adaugă întotdeauna supravegherea medicală activă, cu acordarea consultului medical zilnic, termometrizare, minimum necesar şi util de analize de laborator, decontaminare curentă, protecţie antiinfecţioasă, pe perioada incubaţiei maxime a bolii.

Înregistrarea şi declararea cazurilor de BT sunt operaţiuni de mare importanţă, care asigură evidenţa clară şi la zi a situaţiei epidemiologice din populaţie şi orientează calitativ măsurile de luptă în focar şi colaborările cu reţeaua antiepidemică. Ţinându-se seama de gravitatea, contagiozitatea şi difuzibilitatea care le caracterizează, BT se împart în două grupuri: BT cu *înregistrare şi declarare nominală* şi BT cu *înregistrare şi declarare numerică periodică* (lunar, trimestrial, anual), conform legislaţiei în vigoare. Prima grupă cuprinde BT cu declarare nominală obligatorie pe fişe: amibiaza (dizenteria amibiană), ankylostomiaza, antraxul, botulismul, bruceloza, febra butonoasă, febra galbenă, febra Q, febra recurentă, febra tifoidă, febrele paratifoide, filarioza, dracunculoza, hepatitele acute virale, holera, infecţiile cu gonococ, leishmanioza, lepra, leptospirozele, limfogranulomatoza inguinală benignă, malaria, meningita cu meningococ, morva, melioidoza, pesta, poliomielita şi alte neuroviroze paralitice, psittacoza-ornitoza, rabia, scarlatina, sifilisul, şancrul moale, tetanosul, tifosul exantematic, tuberculoza, tularemia, variola, complicaţiile postvaccinale. Lista lor este foarte asemănătoare cu cea a bolilor cu izolare obligatorie în spital. Confirmarea se face pe o fişă-tip. Înregistrarea în evidenţele primare ale medicului de familie se face după confirmarea diagnosticului de către spitalul în care a fost izolat cazul; confirmarea este trimisă medicului de familie de către reţeaua antiepidemică. Nu se aşteaptă primirea fişei de declarare şi se înregistrează cazul în lipsa confirmării în următoarele situaţii: deces anterior izolării (se utilizează diagnosticul pus de medicul de medicină generală); caz izolat la domiciliu; diagnostic precizat retrospectiv pe baza rezultatelor unor investigaţii de laborator sau a datelor furnizate de ancheta epidemiologică. BT din grupa cu declarare numerică periodică se înregistrează de către reţeaua de bază în registrul sau fişele de consultaţii zilnice. Declararea lor se face prin raportare periodică, în ordinea alfabetică a bolilor şi localităţilor şi pe grupuri de vârstă. Trebuie subliniat că măsurile antiepidemice combative sunt aceleaşi pentru toate BT, indiferent din ce grupă de raportare fac parte sau cărui regim de izolare i se supun.

Problema raportării cazurilor de BT este foarte importantă, pentru că reprezintă adeseori o urgenţă. Reţeaua medicală de bază anunţă reţelei antiepidemice *de urgenţă*, în primele ore de la depistare: orice caz de BT cu izolare obligatorie în spital; focarele de toxiinfecţie alimentară (suspectată sau confirmată) indiferent de mediul în care apar (cazuri din mediu familial, alimentaţie publică sau colectivă), dacă depăşesc 5 cazuri în mediul rural sau 3 cazuri în mediul urban; focarele extensive de BT care apar în colectivităţi şi în care sunt cuprinse mai mult de 5 cazuri de infecţii streptococice, tuse convulsivă, rujeolă, gripă, salmoneloze, dizenterie, enterocolite acute, hepatite acute virale, infecţii stafilococice; focarele explozive de BT care apar în colectivităţi de orice fel şi care depăşesc 10-20 cazuri de varicelă, rubeolă sau parotidită epidemică; focarele de infecţii intrainstituţionale, cu evoluţie extensivă sau trenantă şi care depăşesc 5 cazuri; focarele cu evoluţie trenantă, din colectivităţi de orice fel şi care afectează peste 1/3 din efectiv.

Ancheta epidemiologică reprezintă una dintre cele mai importante metode de intervenţie în focarul de BT şi poate constitui, în acelaşi timp, o metodă de cercetare deosebit de valoroasă. Astfel, ancheta epidemiologică (AE) serveşte foarte frecvent ca metodă de investigaţie în bolile transmisibile sau netransmisibile, cu etiopatogeneză insuficient elucidată şi/sau cu epidemiologie incomplet cunoscută; concluziile acestor anchete conduc la precizarea unor factori condiţionali a căror anihilare poate contribui la stăpânirea evoluţiei bolii în populaţie. În cadrul LF, AE reprezintă totalitatea investigaţiilor efectuate pentru a cunoaşte factorii epidemiologici care condiţionează apariţia şi întreţinerea în populaţie a unei BT (manifestă sub forma de cazuri sporadice, izolate sau însumate pe perioade de timp mai lungi, epidemii de diversă amploare, de la focarul familial până la epidemii care afectează colectivităţi organizate, cartiere, localităţi sau zone mai întinse din teritoriu). Finalitatea AE constă în stabilirea şi urmărirea aplicării măsurilor de lichidare a focarului de BT şi mai ales a măsurilor pentru protecţia colectivităţii.

Ancheta epidemiologică individuală (AEI) se adresează tuturor persoanelor care fac parte din focar: bolnavi, purtători şi contacţi. AEI este efectuată preferabil de către medic, eventual de cadre medii verificate de medic. Boala trebuie cunoscută foarte bine din punct de vedere teoretic, mai ales ca epidemiologie, calendar şi manifestări clinice iniţiale. Se pot folosi diferitele formulare existente în uz în momentul de faţă, dar apare riscul îngrădirii gândirii medicale prin rigiditatea cadrului oferit de întrebările standard puse de formularul în cauză, sau riscul depistării în focar a unor relaţii care nu pot fi încadrate în conţinutul formularului. AEI urmăreşte atingerea a trei obiective de bază, deosebit de importante pentru AAC.

1. *Precizarea şi caracterizarea momentului infectant.* Este primul obiectiv al AEI şi de corectitudinea rezolvării sale depinde exactitatea rezultatelor obţinute prin întreaga AEI. În acest scop, printr-o anamneză extrem de atentă şi de insistentă, trebuie precizată data debutului real al îmbolnăvirii la cazul anchetat. Debutul real corespunde momentului apariţiei primelor simptome sau semne de boală, altfel spus, momentului apariţiei primelor manifestări de dereglare a stării de sănătate preexistente. La prima interogare, bolnavul este tentat să relateze data la care a solicitat consultul medical pentru prima oară; acel moment reprezintă de fapt debutul aparent al bolii şi corespunde etapei în care manifestările bolii au deja o amploare care obligă pacientul să solicite consultul medical, să „apară" în faţa medicului. Anamneza riguroasă va arăta însă un moment al debutului premergător celui aparent, un debut real. După precizarea datei debutului real al îmbolnăvirii, precizăm retroactiv *perioada corespunzătoare incubaţiei* bolii la cazul anchetat, de la extrema

minimă la cea maximă. În fapt, încercăm o derulare inversă a filmului bolii, dar nu de la începutul filmului, reprezentat de momentul infectant, ci de la deznodământ – adică debutul bolii. În intervalul calendaristic corespunzător perioadei de incubaţie a bolii căutăm să precizăm data producerii *momentului infectant*, ţinând seama de posibilităţile cunoscute epidemiologic de realizare ale acestuia în boala respectivă. Astfel vom reuşi să stabilim: debutul real, incubaţia (cu durată minimă, medie sau maximă), contagiozitatea şi debutul aparent. Uneori anamneza duce la început la identificarea unui moment sigur infectant, certitudine oferită atât de situarea lui în perioada de timp corespunzătoare incubaţiei bolii, cât şi de caracteristicile sale epidemiologice. De exemplu, pentru un copil cu parotidită epidemică la care stabilim că în urmă cu 18 zile faţă de debut a fost în contact foarte apropiat cu un copil la care după 1-2 zile a debutat parotidita, cu siguranţă acela a fost momentul infectant; la o bolnavă cu hepatită acută virală de tip B sau non-B care în urmă cu 8 săptămâni a suportat o transfuzie cu mai multe unităţi, pentru o metroragie gravă, cu siguranţă că terapia respectivă constituie momentul infectant. Alteori, ancheta depistează mai multe momente posibil infectante, atât prin poziţia lor calendaristică faţă de debutul bolii, cât şi prin caracteristicile lor epidemiologice. De exemplu, un bolnav cu dizenterie poate relata mai multe evenimente care pot reprezenta, fiecare, un moment infectant: consum de alimente cu mâinile nespălate, într-un bufet expres, apoi o îngheţată pe stradă, o prăjitură într-o cofetărie, mâncare gătită la vagonul restaurant în trenul care-l duce spre casă ş.a., toate în cele 2-3 zile care au premers debutului bolii. Precizarea momentului infectant real din această suită de momente, posibil infectante, este dificilă la început, dar în timp se ajunge la acest deziderat fie în urma unor investigaţii de laborator complementare, efectuate în focar, fie în prezenţa unui acelaşi moment infectant (din mai multe posibile) la mai mulţi bolnavi din focar. În fine, uneori AEI nu relevă la prima convorbire cu bolnavul nici un moment infectant; de regulă, în această situaţie se plasează AEI efectuate la bolnavii spitalizaţi chestionaţi de către medicul din spital. Este o anchetă efectuată la un bolnav scos din ambianţa sa, ale cărui antecedente şi corelaţii epidemiologice nu sunt cunoscute suficient de către medic. Sunt aşa-zisele „AE neconcludente". Continuarea investigaţiilor epidemiologice asupra focarului reuşeşte să descopere şi momentul infectant căutat.

Nu este suficientă numai precizarea momentului infectant, ci este necesară şi caracterizarea lui. La o hepatită acută virală posttransfuzională nu ajunge cunoaşterea datei efectuării transfuziei cu risc, ci trebuie precizată şi unitatea spitalicească în care s-a practicat, pentru ca la acest nivel să se identifice donatorii de sânge implicaţi în transfuzie şi, în continuare, să se identifice care dintre ei este contagios, pentru a-l exclude din rândul donatorilor. La o dizenterie, după consum de îngheţată, trebuie identificat laboratorul şi cofetarul care au preparat-o, persoana care a transportat-o la cofetărie şi vânzătoarea care a pus-o în consum, căutând astfel sursa de *Shigella*, pentru a fi neutralizată. Cu alte cuvinte, precizarea şi caracterizarea momentului infectant urmăreşte de fapt identificarea sursei de agent patogen pentru ca aceasta să poată fi neutralizată şi să nu disemineze în continuare. Neelucidarea imediată a datei şi caracteristicilor momentului infectant prin AEI nu trebuie să conducă la subaprecierea rolului acesteia.

2. *Selectarea şi înregistrarea contacţilor* este cel de al doilea obiectiv principal al AEI, pentru că: persoanele contacţi de BT pot beneficia adesea de măsuri eficiente de prevenţie individuală; contacţii de BT sunt potenţiale surse de agent patogen; selectarea deficitară a contacţilor antrenează evoluţia trenantă a focarului din cauza neizolării lor; selectarea excesivă de contacţi duce la un volum mărit şi inutil de muncă fizică şi cheltuială materială, legate de izolarea şi protecţia antiinfecţioasă a acestor persoane. Selectarea contacţilor se face ţinând seama de definiţia anterior amintită pentru acest diagnostic, apoi de perioada de contagiozitate a bolnavului, de la debutul ei până la izolarea bolnavului, şi de modalităţile prin care bolnavul poate răspândi agentul infecţios în mediul înconjurător. Trebuie cunoscute foarte bine toate modalităţile posibile de transmitere a BT în cauză şi toate particularităţile perioadei de contagiozitate a bolii. Datele esenţiale privind contacţii trebuie înscrise într-un tabel în care să apară numele, prenumele, vârsta, domiciliul, profesia, locul de muncă, data şi felul contactului infectant, măsurile de profilaxie aplicate (imunizare, chimioprofilaxie).

3. *Stabilirea elementelor contaminate din mediul ambiant* bolnavului se face cu scopul întreruperii transmiterii agentului infecţios prin aplicarea măsurilor adecvate de decontaminare, uneori şi de dezinsecţie. Investigarea şi supravegherea căilor de transmitere se realizează folosind mereu laboratorul, cu ajutorul căruia apreciem atât nocivitatea factorului respectiv, cât şi eficienţa măsurilor aplicate. Ca metodologie, trebuie ţinut seama de perioada de contagiozitate a bolnavului (de la începutul bolii până la izolarea bolnavului), de toate modalităţile posibile de eliminare a agentului infecţios de către bolnav în mediul ambiant şi – nu în ultimul rând – de gradul de rezistenţă a acestuia în mediul extern. Elementele de mediu contaminate se caută atât la domiciliul bolnavului, cât şi la locul său de muncă şi la nivelul altor obiective pe care bolnavul le-a frecventat eventual în perioada de contagiozitate. De subliniat că, în cazul în care nu se poate identifica sursa de agent patogen ce a generat focarul, ancheta trebuie centrată pe investigarea contacţilor şi protejarea lor, ca şi pe investigarea şi neutralizarea căilor de transmitere. Indiferent dacă AEI se efectuează sau nu cu ajutorul unui formular, atingerea principalelor obiective permite intervenţia asupra celor trei verigi esenţiale ce se înlănţuie în realizarea focarului epidemiologic de BT: sursă de agent patogen, modalităţi de transmitere şi organisme receptive.

Ancheta epidemiologică a focarului sau colectivă (AEF, AEC) se realizează în etapa următoare de intervenţie asupra focarului, plecând de la datele furnizate de AEI. Rezultatele AEI se verifică şi se completează prin cercetări etiologice de laborator (depistare de purtători şi de infectaţi inaparent, decelarea agentului infecţios pe elemente de mediu etc.) şi prin date generale asupra focarului. AEC se desfăşoară în mai multe etape, succesive sau intricate.

1) *Culegerea de date generale* asupra focarului de BT, care completează informaţiile obţinute prin AEI. Informaţiile suplimentare căutate se referă la diverse posibile surse de agent patogen (purtători, animale), la particularităţi ale alimentaţiei populaţiei din focar, la nivelul de salubritate din focar (localitate, cartier, stradă, locuinţă, gospodărie, loc de muncă etc.), la gradul de igienă şi educaţie individuală pentru sănătate. Uneori sunt importante datele legate de asistenţa medicală, profilul ocupaţional al populaţiei, mijloace şi posibilităţi de comunicaţie cu zonele şi colectivităţile învecinate, migrări de populaţie, particularităţi geografice etc. În cadrul AE este necesară nu numai cunoaşterea *factorilor epidemiologici principali* implicaţi în realizarea focarului, ci şi a *factorilor epidemiologici secundari* cu acţiune favorizantă, permisivă, care, în funcţie de potenţialul epidemiologic al bolii respective, pot avea o importanţă deosebită. Astfel, sunt necesare date despre situaţia demografică a populaţiei (natalitate, mortalitate infantilă, mortalitate generală), repartiţia pe grupuri de vârstă, modul de viaţă al populaţiei, profesiunile predominante, standardul cultural şi igienic al populaţiei. Trebuie cunoscute grupurile de populaţie mai expusă la îmbolnăvire (profesiuni, grupuri de vârstă extremă) şi mai ales colectivităţile închise cu risc crescut de îmbolnăvire (creşe, colectivităţi de preşcolari, internate, dormitoare muncitoreşti, unităţi de handicapaţi psihici etc.). În AE trebuie incluse şi caracterizarea generală a sistemului de aprovizionare cu apă, de alimentaţie a populaţiei, de evacuare a reziduurilor, de infestare a zonei cu diferiţi vectori. Medicul epidemiolog, investigând toţi aceşti factori complecşi şi adesea foarte variabili, în interrelaţiile lor funcţionale, trebuie să stabilească cauzele şi caracteristicile procesului epidemiologic respectiv pentru a putea răspunde scopului final al AE – prognozarea potenţialului de răspândire a procesului epidemic, neutralizarea transmiterii în continuare a bolii şi asigurarea protecţiei antiepidemice a populaţiei. Supravegherea activă a focarului, cu aplicarea permanentă a tuturor măsurilor amintite, trebuie să dureze cel puţin cât incubaţia maximă a bolii. Într-un focar pot fi implicate una sau mai multe persoane bolnave sau convalescenţi. În focarele epidemiologice extensive se alcătuieşte o schiţă topografică a colectivităţii, de regulă cu concursul medicului epidemiolog. De asemenea, se atenţionează autorităţile locale asupra situaţiei epidemiologice existente şi li se solicită sprijinul necesar pentru desfăşurarea în condiţii optime a întregii LF.

2) *Prelucrarea datelor* obţinute prin AEI şi prin investigaţiile de mai sus se face în următoarele etape:

a) Întocmirea tabelului îmbolnăvirilor în ordine cronologică. În acest tabel se includ în primul rând toţi bolnavii, în ordinea datei debutului real al îmbolnăvirii la fiecare caz. Pentru fiecare bolnav întabelat se precizează o serie de date importante pentru diagnosticul epidemiologic şi pentru AE în ansamblul ei: datele de identitate, vârsta, sexul, adresa, profesia şi locul de muncă, datele calendaristice (depistare, izolare, vindecare sau deces), forma clinică de boală, momentul infectant. Separat, în acelaşi tabel, cuprinzând aceleaşi date, se pot trece persoanele cu suspiciune de BT, purtătorii şi contacţii din focar. Un astfel de tabel, corect şi complet, poate releva momentul infectant real sau modalitatea de realizare a îmbolnăvirilor, prin evidenţierea unui mare număr de persoane bolnave care recunosc un acelaşi moment infectant (din mai multe posibile decelate prin AEI) sau o aceeaşi manieră de producere a îmbolnăvirilor.

b) Reprezentarea topografică a cazurilor anchetate: cu ajutorul unor semne convenţionale, pe schiţa topografică a colectivităţii deja întocmită într-o etapă anterioară, se notează toate cazurile de boală depistate în focar. De regulă, însemnarea cazurilor pe schiţa topografică se face funcţie de domiciliul, sediul sau locul de muncă al bolnavilor, mai rar apelându-se la alte criterii. Cel mai frecvent, simbolul utilizat este o fracţie, al cărei numărător indică numărul de ordine al cazului înscris în tabelul îmbolnăvirilor, iar la numitor, data (anul, luna, ziua) debutului real al îmbolnăvirii. Analiza repartizării topografice a cazurilor în focar poate atrage atenţia uneori asupra eventualei concentrări a acestora în jurul unor anumite obiective (surşa de apă, curs de apă curgătoare, obiectiv zootehnic sau de industrie alimentară, căi de comunicaţie, o anumită adresă etc.), relevând prin aceasta intervenţia predominantă a anumitor modalităţi de transmitere a bolii în focar.

c) Reprezentarea grafică a evoluţiei îmbolnăvirilor se poate realiza prin diverse procedee. Cel mai frecvent se utilizează historiogramele, care, în sistemul de coordonate cartezian, reprezintă pe ordonată numărul cazurilor, iar pe abscisă timpul măsurat în anumite unităţi (zile, săptămâni, ani etc.). Cu ajutorul diagramelor se poate reprezenta repartizarea cazurilor pe diverse criterii (dinamica evoluţiei calendaristice, domiciliu, vârstă, sex, profesie); cele mai simple sunt diagramele din coloane şi dreptunghiuri. Cu ajutorul reprezentărilor grafice de acest tip se pot observa, mai ales pentru reprezentările pe perioade lungi, tendinţele de evoluţie ale focarului, influenţele exercitate de unii factori epidemiologici secundari, existenţa unor momente infectante comune şi a unor perioade variate de incubaţie la cazuistica din focar ş.a.

d) Întocmirea schemei de filiaţie a cazurilor va da în final arborele genealogic al îmbolnăvirilor din focar. Se utilizează în acest scop toate datele obţinute prin operaţiunile precedente (a-c), analizându-se legăturile dinamice dintre cazuri pe baza caracteristicilor epidemiologice cunoscute ale bolii respective. Dacă două cazuri succesive sunt distanţate în timp printr-o perioadă care depăşeşte incubaţia maximă a bolii, fie ele nu sunt legate prin nici o filiaţie, fie între ele se interpune şi face legătura nemanifestă un caz necunoscut de boală sau de infecţie inaparentă sau de portaj. Dacă intervalul dintre două cazuri este mai mic decât incubaţia minimă, între ele nu sunt relaţii cauzale directe; eventual, pot fi legate amândouă de un alt caz precedent. În fine, pe aceeaşi schemă se pot înscrie, simbolic, elementele de mediu contaminate din focar care au participat la asigurarea transmiterii agentului infecţios.

3) *Elaborarea planului de lichidare a focarului* (planul complex de combatere) se face după precizarea diagnosticului epidemiologic şi pe baza datelor aduse de acesta. Un diagnostic epidemiologic complet al focarului trebuie să cuprindă: diagnosticul etiologic, sursa de agent patogen, modalităţile de transmitere, receptivitatea colectivă, factorii economico-sociali şi naturali cu influenţă permisivă asupra constituirii şi evoluţiei focarului, elemente de prognostic epidemiologic. În consecinţă, planul de lichidare a focarului va cuprinde

măsuri ce se adresează tuturor factorilor epidemiologici influenţabili: neutralizarea surselor de agent patogen potenţiale prin: intensificarea supravegherii populaţiei, izolarea corespunzătoare a contacţilor, neutralizarea surselor de agent patogen extraumane şi a purtătorilor, izolarea corectă a cazurilor nou depistate de boală etc.; întreruperea transmiterii în focar prin măsuri DDD, instruirea sanitaro-antiepidemică, supravegherea elementelor de mediu cu potenţial crescut în acest sens etc.; reducerea sau chiar anihilarea receptivităţii prin măsuri de prevenţie nespecifică, chimio- şi imunoprevenţie, instruire sanitaro-antiepidemică (protecţia receptivilor din teritoriul răspândirii probabile a bolii se realizează prin măsuri a căror exigenţă este condiţionată de severitatea epidemiei sau de potenţialul epidemiologic al bolii în cauză; se poate face depistarea receptivilor şi aplicarea de imuno- sau chimio-prevenţie, dar se poate recurge şi la închiderea de colectivităţi sau de obiective de alimentaţie publică, interzicerea accesului vizitatorilor în unităţi spitaliceşti, chiar carantinarea unor localităţi); eliminarea influenţelor nefavorabile exercitate de factorii epidemiologici secundari. Toate măsurile incluse în planul complex de combatere a focarului epidemiologic trebuie să aibă conţinut concret, iar realizarea lor este exprimată în responsabilităţi şi termene de executare.

4) *Aplicarea măsurilor de lichidare a focarului şi controlul eficienţei lor* se realizează, în raport cu importanţa acestuia, de către medicul de familie sau de către echipe special constituite în acest scop. Decizia asupra nivelului de la care se aplică măsurile de lichidare a focarului şi se controlează eficienţa acestora se stabileşte în colaborare, de către medicul coordonator al cabinetului medical şi epidemiologul teritorial. Scopul principal al acestor acţiuni este cel de asigurare a nivelului calitativ corespunzător întregii activităţi de combatere în focar. Succesul este certificat prin lipsa apariţiei cazurilor noi de boală după o perioadă ce depăşeşte incubaţia maximă a bolii, calculată de la ultimul caz de boală din focar. Pentru verificarea acestui succes se poate întreprinde un sondaj în populaţie sau chiar un triaj general al acesteia. În practica activităţii antiepidemice nu reuşim întotdeauna să diagnosticăm apariţia şi/sau evoluţia unui focar epidemiologic concomitent cu debutul şi extinderea sa. Uneori evoluţia în timp a focarului trece neobservată şi prezenţa lui în populaţie este stabilită retroactiv, pe baza unor probe relevatoare de laborator (reacţii serologice, teste biologice de receptivitate ş.a.) sau pe baza unor manifestări clinice de tip complicaţie postinfecţioasă (de exemplu, nefrite post-streptococice). Alteori, existenţa unui focar de BT în populaţia umană este sugerată de semnalizarea unei epizootii în teritoriu sau de informaţii epidemiologice primite din teritoriile vecine. În fine, focarul scapă unei depistări precoce mai ales în boli cu debut proteiform, necaracteristic (unele zooantroponoze). În astfel de situaţii, când diagnosticarea focarului epidemiologic este incertă sau se face retroactiv, se impune efectuarea unei *anchete epidemiologice preliminare* sau *orientative* (AEP). Rolul acesteia este cel al unui sondaj epidemiologic în populaţie, urmărind, în primul rând, precizarea diagnosticului de BT, iar în al doilea rând, precizarea dimensiunilor (arealului) focarului. Principalele metode de lucru folosite în efectuarea AEP sunt: triajul medical completat prin teste de laborator cu valoare diagnostică etiologică (reacţii serologice, teste biologice de receptivitate sau de imunitate specifică, probe bacteriologice sau virusologice etc.) şi prin anamneza epidemiologică insistentă a celor examinaţi. Dacă AEP duce la confirmarea existenţei focarului, ea trebuie să fie rapid urmată de AEC.

În orice focar epidemiologic, concomitent cu efectuarea AE, se practică *recoltarea de produse patologice* diverse care vor fi prelucrate în laborator în vederea precizării *diagnosticului etiologic*. Recoltările se fac de la bolnavi, suspecţi, purtători, contacţi, precum şi din mediul ambiant. Recoltările se ghidează după faza de evoluţie a bolii, modalităţile de eliminare şi transmitere a agentului cauzal, rezistenţa lui în mediul extern, dinamica serologică naturală etc. Se cer respectate toate regulile privind recoltarea, transportul şi prelucrarea probelor respective, pentru ca valoarea lor diagnostică să se valideze la maximul posibil. Ţinând seama de toate aceste aspecte, rezultatele cercetărilor etiologice de laborator ajung să reprezinte o parte constituentă din documentaţia AE. La fel ca şi în clinică, valoarea datelor de laborator se judecă numai în strânsă corelare cu datele şi gândirea epidemiologică; discordanţele pun la îndoială fie valoarea lor diagnostică, fie suficienţa lor, fie corectitudinea selectării şi efectuării lor. Pe baza primelor investigaţii (a AE preliminare) se stabilesc primele măsuri în focar şi la nivelul localităţii sau teritoriului respectiv. Pe măsura adâncirii investigaţiilor şi a mersului epidemiei se definitivează măsurile întreprinse. În forma ei finală, completă, AE se încheie la scoaterea din supraveghere a focarului respectiv. Ca formă de prezentare, AE trebuie să cuprindă principalele rezultate ale investigaţiilor privind bolnavul, precizări asupra sursei de agent patogen, calea şi modul de transmitere a agentului cauzal, filiaţia cazurilor, nominalizarea contacţilor şi starea lor de receptivitate, ponderea căilor de transmitere, posibilităţile de răspândire a bolii, cu alte cuvinte prognoza asupra procesului epidemic. În a doua parte trebuie prezentate măsurile de lichidare a focarului şi de protecţie a populaţiei din teritoriul în care este prezentă epidemia. Fişa de AE finală trebuie însoţită de documente: tabelul îmbolnăvirilor (în ordine cronologică); schema filiaţiei cazurilor; graficul îmbolnăvirilor în timp; tabelul contacţilor, rezultatele investigaţiilor de laborator, antecedentele imunologice, relaţiile cu bolnavul; harta localităţii sau schiţa colectivităţii în care evoluează focarul, cu figurarea zonelor în care au apărut îmbolnăvirile, a reţelei de alimentaţie cu apă potabilă şi a relaţiei cu reţeaua de canalizare, a altor surse de insalubrizare sau a unor vecinătăţi nocive etc.

5) *Prelucrarea „sanitară" a focarului de BT*, prin măsuri de DDD combative, se efectuează ţinându-se seama de natura focarului epidemiologic, complexul de condiţii în care a apărut şi particularităţile de rezistenţă ale agentului etiologic. Măsurile combative de DDD se aplică de urgenţă şi energic imediat după depistarea şi izolarea primului caz (cazul index), se desfăşoară fără întrerupere pe toată durata izolării bolnavului şi luptei în focar şi se repetă integral la suspendarea izolării; la nevoie, în finalul luptei în focar, se repetă până se ajunge la parametrii sanitari doriţi. Aspectele legate de teoria şi practica DDD sunt prezentate în capitolul respectiv. Ansamblul măsurilor de prelucrare sanitară în focar nu sunt executate de către reţeaua medicală de

bază, ci de către unităţi specializate coordonate de reţeaua antiepidemică.

6) ***Protecţia receptivilor din focar faţă de riscul BT*** se referă nu numai la contacţii dovediţi, ci şi la populaţia din apropierea imediată a focarului şi care este în pericol de a se contamina prin extinderea spaţială a focarului. Acestor categorii de populaţie li se pot oferi trei categorii de măsuri care urmăresc reducerea sau chiar anularea riscului de contractare a infecţiei: *a) Măsuri de conservare, creştere şi consolidare a rezistenţei generale nespecifice* a organismului, prin: evitarea contactelor infectante, reducerea regimului de activitate cu evitarea suprasolicitărilor de orice fel, creşterea orarului de odihnă, alimentaţie ordonată şi îmbogăţită în vitamine şi proteine. Toate aceste măsuri, adoptate pe toată perioada în care receptivii sunt expuşi riscului de infecţie în focar, urmăresc o cât mai bună funcţionalitate a rezistenţei antiinfecţioase nespecifice şi încearcă să nu îi altereze posibilităţile de intervenţie eficientă din cauza altor solicitări sau a unor dereglări morfo-funcţionale de diverse cauze. *b) Antibiotico-* sau *chimioprevenţia* este utilizabilă aproape în toate grupurile clinico-etiologice de BT: virale, bacteriene, parazitare în cazurile cu contact infectant inevitabil în perspectiva apropiată, la un contact infectant recent realizat sau la persoane la care imunoprevenţia este contraindicată sau nu este disponibilă. Un loc aparte îl ocupă antibioticoprevenţia complicaţiilor infecţioase ale intervenţiilor terapeutice sau diagnostice chirurgicale sau instrumentare paraclinice invazive.

7) ***Instruirea sanitară şi antiepidemică***, spre deosebire de educaţia pentru sănătate şi antiepidemică, nu se adresează întregii populaţii din teritoriu, ci este destinată următoarelor categorii de persoane: bolnavi, convalescenţi, purtători, contacţi, persoane expuse infecţiei prin apartenenţa lor la aceleaşi colectivităţi cu categoriile sus-amintite, personalul medico-sanitar care intervine în focar. Instruirea sanitaro-antiepidemică are un conţinut concret şi adecvat focarului, referindu-se la acea BT care l-a realizat. În cadrul instruirii sanitare şi antiepidemice, se prezintă celor vizaţi toate datele cunoscute referitoare la posibilităţile de debut al îmbolnăvirilor, de transmitere a agentului cauzal, disponibilităţi de prevenţie existente. În plus, acestor noţiuni teoretice li se adaugă o serie de informaţii practice de ordin comportamental, cu conţinut antiepidemic (aplicarea unor metode de decontaminare, atitudini şi gesturi antiepidemice, recunoaşterea unor vectori etc.) care este de dorit să fie însuşite de către cei în cauză în cadrul unor demonstraţii şi exerciţii controlate. De menţionat şi însuşirea (mai ales de către contacţi) a principiului autoizolării precoce cu solicitarea consultului medical la domiciliu în caz de apariţie a unei simptomatologii probabil de debut a BT. În realizarea instruirii sanitaro-antiepidemice în focar se folosesc diferite metode (prelegeri, demonstraţii, materiale ilustrative, mijloace de informare în masă), exemplul personal al medicului şi personalului medico-sanitar fiind extrem de convingător. Un focar epidemiologic de BT poate fi declarat lichidat dacă în populaţie (convalescenţi, contacţi) nu există purtători de germeni patogeni şi dacă în teritoriul respectiv nu s-au decelat noi bolnavi într-un interval cel puţin egal cu incubaţia maximă a BT în cauză, calculat de la data izolării ultimului caz cunoscut. Toate aspectele prezentate în legătură cu activitatea antiepidemică încearcă să realizeze un ghid sintetic al problemei. Sarcinile antiepidemice expuse se realizează în mod elastic, adaptat condiţiilor concrete şi particularităţilor situaţiei epidemiologice cu care suntem confruntaţi. Conţinutul fiecăreia dintre activităţile amintite trebuie perfecţionat în permanenţă, atât teoretic, cât şi practic, funcţie de patologia existentă, de progresele tehnice apărute, de disponibilităţile existente şi de particularităţile bolii şi populaţiei în cadrul căreia ne desfăşurăm activitatea.

Practic, controlul bolilor transmisibile se desfăşoară pe trei coordonate, logic legate de fenomenul condiţionării focarului epidemiologic: eliminarea sau controlul asupra surselor de agent etiologic; întreruperea lanţului transmiterii; protejarea gazdei împotriva infecţiei (7).

Astfel, asigurarea apei, aerului şi alimentelor la niveluri calitative adecvate este un deziderat şi o obligaţie legală, în orice parte a lumii, alături de colectarea şi îndepărtarea corectă a reziduurilor de orice natură şi de controlul asupra vectorilor animaţi (insecte, păsări, animale). Detaliile tehnice fac subiectul literaturii de specialitate din domeniul vast şi important al igienei.

Protejarea organismului uman faţă de riscul contractării unei boli transmisibile presupune mai multe măsuri tehnice: *izolarea subiecţilor contagioşi (oameni sau animale)* constă în separarea lor de ceilalţi membri ai colectivităţii pe perioada contagiozităţii, în astfel de locuri şi condiţii încât să se preîntâmpine sau măcar să se limiteze transmiterea agentului patogen de la surse spre receptivi. Sunt acceptate 7 categorii de măsuri de izolare, în care sunt implicate, în mod variabil, şase componente: cameră separată, halat, mască, mănuşi, spălatul pe mâini, îndepărtarea articolelor de lenjerie şi instrumentelor contaminate (3). Pentru toate sunt întotdeauna valabile două *recomandări de bază*: spălarea mâinilor după contactul cu un bolnav sau cu obiecte potenţial contaminate şi înainte de a acorda asistenţă altui pacient şi ambalarea, etichetarea şi trimiterea pentru decontaminare şi reprelucrare a obiectelor contaminate.

Cele 7 *categorii de măsuri de izolare* sunt: a) *izolarea strictă* recomandată pentru maladii deosebit de contagioase, pe cale aeriană sau prin contact; impune existenţa unei camere separate pentru izolare, folosirea măştii, halatului şi mănuşilor de către toate persoanele care intră în acea cameră; este de dorit o cameră cu presiune atmosferică negativă; b) *izolarea tip contact* care este indicată pentru bolile transmisibile mai puţin contagioase sau grave, cu transmiterea agenţilor etiologici, în principal, prin contact nemijlocit; se recomandă cameră separată, dar în aceeaşi încăpere pot fi izolaţi mai mulţi subiecţi cu aceeaşi boală; masca este recomandată celor care vin în contact apropiat cu bolnavul, halatul este cerut în condiţiile riscului de contaminare a hainelor cu produse patologice, iar mănuşile sunt necesare pentru manipularea produselor patologice; c) *izolarea în tuberculoză* este indicată pentru cazurile cu spută BK pozitivă sau cu tablou radiologic foarte sugestiv pentru o tuberculoză activă; se recomandă izolarea în cameră separată, cu ventilaţie specială şi cu uşa închisă; masca este necesară dacă bolnavul tuşeşte şi o face fără protejarea mecanică a gurii; halatul previne contaminarea grosieră a îmbrăcămintei; nu sunt indicate mănuşile; d) *izolarea „de tip respirator"* este necesară

pentru prevenirea transmiterii agenţilor patogeni la mică distanţă pe calea aerului; este recomandată o cameră separată, în care pot fi izolaţi mai mulţi bolnavi de acelaşi fel; masca este recomandată celor care vin în contact strâns cu bolnavul; nu sunt necesare halatul şi mănuşile; e) *precauţiile „enterale"* se adoptă pentru evitarea transmiterii agenţilor patogeni prin contactul cu materiile fecale, dacă igiena personală a bolnavului este precară, se recomandă izolarea lui într-o cameră separată; halatul este indicat dacă este posibilă murdărirea cu fecale, iar mănuşile, dacă există riscul atingerii unor produse sau materiale contaminate; nu este necesară purtarea măştii; f) *precauţiile faţă de secreţii sau drenaje purulente* urmăresc prevenirea infecţiilor transmisibile prin contact cu puroi (secreţie sau drenaj de acest fel); se recomandă purtarea halatului dacă este posibilă murdărirea cu puroi şi a mănuşilor dacă există riscul atingerii unor produse sau materiale contaminate cu puroi; nu sunt necesare purtarea măştii şi izolarea în cameră separată; g) *precauţiile faţă de sânge şi alte umori ale organismului* sunt necesare dacă igiena personală a bolnavului este precară; atunci este utilă izolarea lui în cameră separată; halatul este destinat prevenirii murdăririi hainelor cu sânge sau cu alte umori ale organismului bolnav; mănuşile sunt recomandate dacă se manipulează sânge sau alte umori; nu este necesară purtarea măştii. Măsurile de precauţie faţă de sânge şi alte umori se consideră că este necesar a fi adoptate şi respectate riguros la fiecare bolnav, indiferent de starea sa cunoscută de infecţiozitate a sângelui şi/sau a altor umori ale acestuia. Este conceptul de „precauţii universale faţă de sânge şi umori ale organismului", care se bazează pe ideea că sângele, sperma, secreţia vaginală, ţesuturile, LCR şi lichidele pleural, sinovial, peritoneal, pericardic şi amniotic ale oricărui pacient pot fi contaminate cu HIV, VHB şi alţi agenţi patogeni transmisibili pe aceste căi. De asemenea, este necesară decontaminarea corectă a mediului, în caz de murdărire cu sânge sau alte umori.

Carantina datează de peste şase secole în practica antiepidemică. Actualmente ea reprezintă restricţii asupra regimului de activităţi a persoanelor sănătoase sau a animalelor sănătoase, care au fost expuse unui contact infectant, în scopul prevenirii transmiterii mai departe a bolii în perioada de incubaţie dacă aceasta ar apărea. Carantina poate fi *completă sau absolută*, când se presupune limitarea strictă a libertăţii de deplasare a celor expuşi, pentru o perioadă care nu depăşeşte perioada maximă acceptată de incubaţie a acelei boli, astfel încât să se preîntâmpine contactul lor efectiv cu cei receptivi, şi *carantina modificată*, care asigură limitarea selectivă şi parţială a libertăţii de deplasare a contacţilor, de regulă pe baza unor diferenţe – presupuse sau cunoscute – ale receptivităţii celor din anturaj, corelată cu riscul concret de transmitere al bolii; în acest scop se vor realiza *supravegherea individuală* medicală a contacţilor pe durata perioadei maxime de incubaţie a bolii pentru a recunoaşte cât mai devreme debutul infecţiei sau bolii, fără a introduce restricţii de deplasare şi *discriminarea* (*segregarea*), adică separarea unei părţi din colectivitatea (umană sau animală) supravegheată pentru un motiv special, control sau observaţie – de exemplu, înlăturarea copiilor şi îndrumarea lor în familii imune, stabilirea unor măsuri sanitare de protecţie a secţiunii neinfectate a populaţiei faţă de cea infectată.

Eliminarea şi eradicarea bolilor sunt strategii eficiente de sănătate publică, fiind parte a strategiilor continue delimitate de o parte de *eradicarea globală a bolilor* (zero cazuri şi risc zero de apariţie a cazurilor) şi de cealaltă de *controlul* lor (reducerea numărului de cazuri la un anumit nivel). Strategiile intermediare includ *eliminarea bolilor* (zero cazuri, dar risc încă existent de apariţie a cazurilor) şi *eliminarea bolii ca problemă de sănătate publică* (reducerea numărului de cazuri sub ceea ce se consideră ca fiind risc de sănătate publică) (11, 12). *Eradicarea* a fost definită ca reprezentând eliminarea agentului patogen, eliminarea apariţiei cazurilor de boală produsă de acesta, controlul infecţiilor până la punctul la care transmiterea într-o regiune nu mai este posibilă, reducerea la zero a incidenţei globale ca rezultat al acţiunilor deliberate, cu necesitatea aplicării în continuare a măsurilor de control (1, 6, 14, 15). *Controlul* reprezintă reducerea incidenţei, prevalenţei, morbidităţii şi mortalităţii printr-o anumită îmbolnăvire la un nivel acceptabil local, ca rezultat al unor intervenţii deliberate. Măsurile de control sunt necesare pentru menţinerea reducerii incidenţei (de exemplu, bolile diareice). Este un termen relativ, care se cuantifică astfel încât să indice nivelul reducerii care trebuie atins. *Eliminarea bolii* reprezintă reducerea la zero a incidenţei unei anumite boli într-o zonă geografică, ca rezultat al unor intervenţii deliberate. Măsurile de control sunt necesare pentru menţinerea reducerii (de exemplu, tetanosul neonatal, poliomielita, rujeola). *Eradicarea globală* reprezintă reducerea permanentă la zero a incidenţei unei boli transmisibile pe întreg globul şi absenţa agentului patogen, ca rezultat al unor intervenţii deliberate. Măsurile de control se întrerup când nu există riscul reemergenţei bolii (de exemplu, variola).

Indicatori de eradicabilitate

Teoretic, dacă există mijloace practicabile de intervenţie adecvate, oricare dintre bolile transmisibile este eradicabilă şi poate fi eradicată. În realitate, intervin factori biologici ai organismului şi factori tehnici, care diminuează potenţialul bolii de a fi eradicată. Încadrarea actuală a bolilor ca fiind neeradicabile s-ar putea schimba în viitor atât datorită cercetării, cu apariţia unor noi mijloace de intervenţie eficace, cât şi datorită obstacolelor teoretice care vor fi depăşite practic (6). Se cunosc trei indicatori de eradicabilitate: intervenţia eficace pentru oprirea transmiterii agentului patogen; metode de diagnostic, suficient de sensibile şi specifice, capabile să deceleze niveluri ale infecţiei care pledează pentru transmitere; prezenţa omului în ciclul de viaţă al agentului infecţios, care nu are un alt rezervor vertebrat şi care nu se multiplică în mediul extern.

Eficacitatea unei intervenţii are dimensiuni biologice şi operaţionale. Eliminarea bolii validează eficacitatea unei intervenţii, dar nu este neapărat necesar ca boala să fie candidată la eradicare. Nivelurile înalte de sănătate şi de dezvoltare a asistenţei sanitare pot face posibilă eliminarea unei boli într-o anumită zonă, nu şi în altele. *Metodele de diagnostic* trebuie privite ca dimensiuni biologice şi operaţionale, care trebuie să fie suficient de sensibile şi de specifice încât să deceleze infecţia şi să permită intervenţia asupra transmiterii, dar şi suficient de simple încât să poată fi aplicate în orice

laborator. *Eradicarea bolilor* ca urmare a acțiunilor deliberate este o țintă fezabilă când omul reprezintă un element esențial în ciclul de viață al agentului infecțios. O sursă extraumană nu constituie o barieră în calea eradicării dacă poate fi neutralizat prin intervenții eficace.

Considerații economice

Atingerea criteriilor biologice constituie singura etapă în procesul de decizie privind demararea acțiunilor de eliminare sau eradicare a bolilor. Resursele pentru sănătate fiind limitate, trebuie să se decidă dacă acestea urmează a fi folosite pentru acțiunile de eliminare/eradicare sau pentru programe care nu au legătură cu sănătatea, intervenții sanitare alternative, controlul sau eradicarea altor condiții eradicabile. Aceste decizii necesită analiza atentă a costurilor și beneficiilor eradicării și utilizarea alternativă a resurselor. Metodele economice analitice nu sunt adecvate pentru programele de eradicare, pentru că nu se știe cum pot fi folosite beneficiile viitoare și costurile (în special în cazul efectelor pe termen lung) și nu se pot cuantifica efectele care vor apărea. S-a stabilit că analiza cost/eficacitate este cea mai potrivită când rezultatul se exprimă în termeni de sănătate. Această metodă permite evaluarea programului de eradicare a bolii în comparație cu alte proiecte de sănătate publică. Costurile și beneficiile programelor de *eradicare globală* sunt de două tipuri: *directe*, fiind reprezentate de dispariția definitivă a morbidității și mortalității, situație ce permite oprirea programelor de control, și *indirecte*, care au impact pozitiv sau negativ asupra sistemului de sănătate. Ca urmare a relației strânse dintre programele de eradicare și alte programe de sănătate, obiectivul eradicării și activitățile desfășurate trebuie exprimate în contextul serviciilor de sănătate existente, cu eforturi sporite pentru a crește eficacitatea acțiunilor care urmăresc eradicarea.

Criterii sociale și politice

Succesul unei inițiative de eradicare a unei boli, ca orice program de sănătate publică, este dependent de implicarea socială și politică pe tot parcursul desfășurării ei. Eșecul având costuri enorme, orice propunere de eradicare trebuie atent studiată înaintea deciziei de a o pune în aplicare. Boala considerată eradicabilă trebuie să fie o problemă de sănătate publică semnificativă, să aibă răsunet internațional larg, iar eradicarea să fie percepută ca obiectiv esențial la toate nivelurile societății. Trebuie formulate motive clare pentru eradicare. Cererile pentru acordarea sprijinului trebuie să fie de înaltă calitate, iar programul de eradicare trebuie să fie aplicat cu perseverență. Neglijarea acestor aspecte crește riscul de eșec, cu pierderea credibilității, resurselor și a încrederii personalului. Intervenția tehnic fezabilă și strategia de eradicare trebuie să fie inițial testate în teren într-o anumită zonă geografică și trebuie să fie demonstrate ca fiind eficace. Succesul obținut în câteva țări sau regiuni va stimula încrederea într-o intervenție internațională. Trebuie realizat consensul asupra priorității afecțiunii în cauză între experții tehnici, forurile de decizie și oamenii de știință. Implicarea politică trebuie să fie la cel mai înalt nivel, urmând apoi discuțiile la nivel regional și local. Asigurarea sprijinului internațional este esențială încă de la început. O rezoluție a Adunării OMS este un stimulent vital al succesului oricărui program de eradicare. Trebuie întocmit și pregătit pentru aplicare un plan de consultanță la nivel global, regional și național. Eradicarea necesită cooperarea unitară a tuturor colaboratorilor și partenerilor. Programul de eradicare trebuie să ia în considerare aspectele de echitate și să susțină obiectivele vaste cu impact pozitiv asupra infrastructurii sistemului de sănătate.

Programele de eradicare trebuie să fie simple și să fie axate pe o problemă clar formulată. Implementarea este foarte dificilă din pricina acțiunilor desfășurate la nivel global și sub presiunea timpului. Limitele și riscurile potențiale ale programului includ: costurile crescute pe termen lung, riscul crescut de eșec și consecințele acestuia, urgența acțiunilor, distribuirea atenției și a resurselor și asupra altor probleme de sănătate cu importanță egală sau chiar mai mare, care pot fi sau nu eradicabile. Efortul de eradicare nu trebuie să submineze sau să detracteze dezvoltarea infrastructurii sistemului de sănătate. Alte caracteristici ale unui program de eradicare sunt: vulnerabilitatea în perioadele de război sau perturbări civile, faptul că nu sunt luate în considerare prioritățile naționale, astfel încât nu toate țările vor aplica strategia de eradicare. Atributele favorabile și posibilele beneficii oferite de programele de eradicare sunt: scop bine precizat, obiective clare, termen final și durată limitată. Succesul programului determină dezvoltarea sistemului sanitar și a raportului cost/beneficiu. Programele de eradicare sunt atrăgătoare pentru cei care furnizează fonduri din mai multe motive: se asigură standarde înalte de supraveghere, logistică și suport administrativ; se formează personal bine pregătit și foarte motivat; se dezvoltă infrastructura serviciilor sanitare (de exemplu, mobilizarea populației în zonele endemice); se asigură echitatea în acoperirea zonelor afectate (urbane și rurale, indiferent cât ar fi de îndepărtate). În procesul decizional de lansare a unui program de eradicare globală a unei boli trebuie luată în considerare secvențialitatea ideală a tuturor programelor de eradicare concurente. Programele de eradicare consumă resurse umane și financiare, ceea face necesară o analiză atentă în cazul în care există două sau mai multe programe de eradicare simultane ori secvențiale sau dacă boala-țintă este limitată la o anumită zonă geografică.

Programele de eliminare și eradicare pot fi deosebite de alte programe de sănătate sau de control, în derulare, prin urgența acțiunilor de eliminare sau eradicare, necesitatea supravegherii țintite, capacitatea de răspuns rapid, standardele crescute de performanță, focalizare la nivel național. Programele de eradicare și alte programe de sănătate sunt complementare; pot apărea zone de suprapunere, conflict și sinergism care trebuie identificate și discutate. În multe cazuri, deși programul funcționează corespunzător, există deficiențe la nivelul rețelei de asistență primară a sănătății. Sunt necesare eforturi pentru identificarea și caracterizarea factorilor responsabili de creșterea funcționalității campaniilor de eradicare și apoi aplicarea lor în asistența primară a sănătății.

Nu este deosebit de clar dacă eradicarea sau eliminarea bolilor este cea mai bună strategie sau este singura cale cunoscută ca realizabilă pentru controlul

bolilor transmisibile. Chiar şi cu o viziune largă şi o gândire judicioasă, pot să intervină factori care împiedică obţinerea eliminării sau eradicării, compromiţând scopul dezvoltării politicii de sănătate (12). Pentru reuşită, este obligatorie alegerea unor scopuri cu înaltă specificitate, mai ales în contextul unor acţiuni de tip multiparteneriat. Acestea trebuie să aibă două trăsături: să poată fi uşor măsurabile şi să fie exprimate în termeni uşor de înţeles, permiţând persoanelor implicate să cuantifice progresul şi contribuţia proprie la acţiune (feedback), cu cât parteneriatul este mai larg, cu atât sunt mai importante cuantificarea şi feedback-ul, iar al doilea aspect este reprezentat de faptul că scopurile trebuie să fie limitate doar la aspecte particulare, permiţând măsurarea şi feedback-ul, precum şi obţinerea consensului necesar funcţionării multiparteneriatului. Există însă riscul ca aceste parteneriate să fie iluzorii, funcţie şi de scopurile propuse. Un scop larg le permite aşa-zişilor parteneri să lucreze ca de obicei şi să pretindă că sunt o parte esenţială a efortului general, indiferent dacă acest lucru corespunde sau nu realităţii. Un scop limitat atrage puţini parteneri, dar aceştia se vor confrunta cu ceea ce trebuie să facă şi pot fi responsabilizaţi pentru munca lor. Când necesităţile au fost identificate, câmpul de acţiune este limitat şi partenerii pot vedea în ce mod pot contribui la acţiune, astfel încât contribuţia lor să fie bine valorificată. În concluzie, un scop limitat este o modalitate mai bună de obţinere a consensului şi colaborării decât unul vast. Acest tip de caracteristici poate fi aplicat în management în orice domeniu şi cu precădere în situaţiile de multiparteneriat. Astfel de caracteristici sunt valabile şi în cazul eliminării şi eradicării bolilor.

Un aspect care face atractive eliminarea şi eradicarea bolilor este cel al beneficiilor directe şi imediate aduse celor aflaţi în situaţie de risc în cazul bolilor respective, care în majoritate sunt vulnerabili din punct de vedere economic şi social, astfel încât beneficiile vor privi pe cei foarte săraci şi se vor extinde la generaţiile viitoare – atât la săraci, cât şi la bogaţi. În mobilizarea resurselor este nevoie de sprijin financiar, motivaţia principală fiind beneficiul returnat celor care îl oferă. Eliminarea sau eradicarea bolilor aduc beneficii atât sistemului de sănătate, cât şi sferelor economică şi socială. Obţinerea unui beneficiu în timp scurt este un bun motiv de convingere a colaboratorilor. Un bun exemplu de multiparteneriat este cel oferit de eradicarea poliomielitei. Unul dintre partenerii de bază este Rotary International. Alţi „parteneri polio" sunt reprezentaţi de organizaţii non-guvernamentale, guverne şi instituţii naţionale cum sunt CDC şi Institutul National de Sănătate (National Institute of Health – NIH) al SUA, agenţii de dezvoltare internaţională ca United States Agency for International Development (USAID), Banca Mondială, Banca de Dezvoltare Interamericană şi alte bănci regionale; alţi membri din SUA, OMS şi UNICEF şi din sectorul privat. Acest tip de parteneriat este caracteristic şi în cazul programelor privind alte boli, cum ar fi eradicarea febrei de Guineea, eliminarea leprei, oncocercozei şi a filariozei limfatice. Nu se ştie dacă eliminarea şi eradicarea bolilor implică dezvoltarea doar a metodelor specifice eliminării şi eradicării, nu şi a celor necesare controlului.

La 8 mai 1980, în cadrul celei de-a 33-a Reuniuni a OMS, variola a fost declarată eradicată pe întregul glob. Pentru prima dată în istoria omenirii o boală a dispărut. Aceasta a fost a cincea încercare de eradicare globală a unei boli. Declararea eradicării variolei a trezit interesul pentru eradicarea bolilor, ca strategie de sănătate publică. Programul de eradicare a variolei a reprezentat un model pentru alte programe de control al bolilor, care au fost cu succes aplicate în eradicarea globală a poliomielitei şi a dracunculozei. În acest context se pot stabili noi boli ca ţinte pentru eradicare.

Principiile eliminării şi eradicării bolilor

Termenii de eliminare a bolilor (reprezentând ceva mai puţin decât implementarea globală şi necesitând măsuri de control permanente) şi eradicare a acestora (implemetarea globală, fără continuarea acţiunilor de control) au devenit familiari multor specialişti de sănătate publică, multe dintre diferenţele dintre eliminare şi eradicare fiind greu de evaluat. În multe limbi, termenii au acelaşi sens. Se recomandă renunţarea la sintagma „eliminarea bolii ca problemă de sănătate publică" fiindcă este imprecisă şi utilizarea gradelor de „control până la eradicare". În 1993, Forţa Internaţională de Lucru pentru Eradicarea Bolilor (International Task Force for Disease Eradication) a stabilit că peste 80 de boli transmisibile sunt potenţial candidate la eradicare şi că 6 dintre ele sunt eradicabile. În 1997, Adunarea OMS a emis o rezoluţie privind eliminarea filariozei limfatice ca problemă de sănătate publică. La începutul anului 1997, OMS a nominalizat lepra, oncocercoza şi boala Chagas ca fiind candidate la eliminare ca probleme de sănătate publică în următorii 10 ani. Conferinţa de la Dahlem din martie 1997 s-a axat pe problema eradicării bolilor transmisibile, stabilindu-se ca în cadrul conferinţei de la Atlanta să se elaboreze lista bolilor candidate la eliminare şi eradicare în contextul strategiilor de sănătate globale (6, 10, 17).

Concluzii

Eliminarea şi *eradicarea* bolilor sunt obiective apreciabile, care implică o responsabilitate enormă. Înaintea demarării oricărui program, este nevoie de o evaluare atentă şi deliberată a situaţiei. Termenii de eliminare şi eradicare trebuie utilizaţi cu atenţie. Eliminarea şi eradicarea bolilor sunt scopuri fundamentale de sănătate publică, dar problema care se pune este aceea a momentului în care obiectivele pot fi atinse. Eliminarea bolilor trebuie să fie fezabilă şi să poată fi demonstrată. *Controlul* trebuie strâns legat de sistemul de asistenţă medicală. În general, sistemul de îngrijire medicală este relativ pasiv. Se presupune că populaţia este beneficiarul pasiv în acordarea resurselor şi eforturilor. Majoritatea eforturilor de eradicare/control ar fi mai ieftine şi mai eficace dacă ar fi aplicate în populaţii mai agresive în cererea asistenţei sănătăţii şi care îşi cunosc dreptul la o bună asistenţă sanitară. Aceste boli nu apar în comunităţi bine structurate, organizate şi mobilizate. Mobilizarea populaţiei şi organizarea fac parte din dezvoltarea sistemului de asistenţă a sănătăţii. Trebuie consolidate rolul şi implicarea populaţiei.

Resursele – nu doar cele financiare, dar şi capitalul uman – fiind limitate, este important raportul cost/eficacitate al programelor de intervenţie. Unitatea internaţională de măsurare este DALY, care nu este valabilă pentru bolile transmisibile, întrucât este inclusă şi transmiterea. Singura boală transmisibilă acceptată

este tuberculoza. Trebuie efectuate comparaţii specifice între intervenţii. Parametrii majori sunt fezabilitatea şi eficacitatea unui astfel de program, dar intervin şi alţi factori mai puţin importanţi. Dacă s-ar construi un tabel de contingenţă 2 x 2, în căsuţa A ar intra fezabilitatea înaltă cu o intervenţie eficace disponibilă = boli candidate la eliminare. Aceasta este modalitatea optimă în care se dirijează resursele. Dacă nu este acceptabilă, intervenţia nu este eficace. Este nevoie atât de resurse, cât şi de factorul politic. Politicul este implicat prin importanţa problemei (exprimată prin prevalenţă, rata fatalităţii) şi prin alţi factori. Deosebit de importantă este şi urgenţa (de exemplu, impactul economic, răspândirea, extinderea infecţiei). Investiţia în sănătate va aduce beneficii întregii economii. Consultanţa pentru investiţia în sănătate trebuie să fie o componentă importantă a strategiei de ansamblu. Consultanţa şi procesul de decizie trebuie să utilizeze metode complexe. În cel mai scurt timp vor apărea şi vor primi licenţa multe vaccinuri noi şi, de asemenea, vor apărea noi tehnologii de fabricare a medicamentelor. Aceste produse nu vor ajunge foarte curând în ţările în curs de dezvoltare. În aceste condiţii, consultanţa şi modificarea atitudinii furnizorilor de resurse guvernamentale reprezintă componente esenţiale ale strategiei de sănătate în ansamblul ei.

Sunt 50 de ani de experienţă în organizarea la nivel global şi numai 30 de ani de experienţă în domeniul programelor de eradicare. Lupta pentru găsirea celei mai bune căi de organizare, implementare şi cooperare permanentă este în plină desfăşurare şi trebuie să continue pentru a se evita irosirea resurselor, timpului şi eforturilor. Elementele cheie pentru eradicare şi infrastructură sunt: supravegherea, epidemiologia, analiza, implementarea, logistica, evaluarea, etc. Acestea sunt nu numai folosite, dar şi definite pentru fiecare dintre cele două domenii. Eradicarea contribuie la dezvoltarea infrastructurii, prin implicarea politică, tehnici şi metode de lucru, mobilizarea resurselor. Eradicarea contribuie la progresul supravegherii. De la eradicarea variolei, supravegherea este utilizată cu o uşurinţă care nu era posibilă înainte. Relaţia CDC-OMS care a existat în campania de eradicare a variolei a devenit acum parte a infrastructurii; s-au elaborat tehnici de laborator, standarde şi s-au obţinut vaccinuri. Infrastructura contribuie la eradicare. Componentele sistemului – vaccinatori, educaţia pentru sănătate, logistică – au fost necesare pentru eradicarea variolei. Supravegherea contribuie la definirea problemei şi a posibilităţilor, la găsirea realului şi autenticului. Infrastructura contribuie şi la evaluarea şi dezvoltarea sistemelor logistice. Fiecare experienţă avută în domeniul sănătăţii publice devine o parte a sistemului eradicării.

Cei care doresc şi acţionează pentru eradicare trebuie să fie aibă în vedere următoarele consideraţii: 1) pentru ca o problemă să merite efortul de eradicare, trebuie să fie importantă pentru sănătatea publică, să contribuie la reducerea suferinţei şi deceselor la nivel naţional şi global; 2) să se obţină beneficii adecvate aşa cum se petrece şi în cazul altor investiţii în sănătate; 3) eradicarea să fie considerată o componentă a dezvoltării generale a societăţii; 4) beneficiile constau şi în dezvoltarea infrastructurii sanitare; rezolvarea problemelor de sănătate publică duc la dezvoltarea infrastructurii generale; 5) beneficiile care pot fi obţinute prin eradicare merită asumarea unor riscuri (au fost evaluate riscurile suspendării vaccinării antivariolă); 6) eradicarea poate fi posibilă pe o arie geografică, fiind importante cunoaşterea problemei, analiza situaţiilor reale şi potenţiale şi diversitatea resurselor; fiecare propunere de eradicare trebuie făcută cu grijă, analizând beneficiile şi menţionând nivelul dezvoltării care poate fi obţinut; 7) eradicarea atacă inechităţile şi arată fundamentul justiţiei sociale, fiind astfel baza filozofiei sănătăţii publice, dar poate fi atinsă doar o singură dată; în ultimii 20 de ani nu a apărut nici un caz de variolă pentru că toate persoanele de pe glob au beneficiat de experienţa acumulată în lupta împotriva acestei boli; 8) pentru reuşita eradicării trebuie stabilite standarde înalte şi trebuie evitate greşelile.

Bibliografie

1. Beaglehole R., Bonita R., Kjelkström I.: Epidemiology and prevention. În: *Basic epidemiology*, World Health Organization, Geneva, 1993, 83-96.
2. Behbehani K.: Candidate Parasitic Diseases; *Bull. WHO*, 1998, 76 (Suppl 2), 64-67.
3. Bocşan I.S.: Izolarea în bolile infecţioase. În: *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*; sub red.: Bocşan I.S., Ed. Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 1999, 220-223.
4. Bocşan I.S., Laszloczky A., Rădulescu A., Molnar G.B.: *Lucrări practice de epidemiologie*; Litografia IMF Cluj-Napoca, 1989, 14-49.
5. Cohen M.L.: Candidate bacterial conditions; *Bull. WHO*, 1998, 76 (Suppl. 2), 61-63.
6. Dowdle W.R.: The principles of disease elimination and eradication; *Bull. WHO*, 1998, 76 (Suppl. 2), 22-25.
7. Evans A.S.: Control and prevention. În: *Bacterial Infections of Humans. Epidemiology and control*; Evans A.S. & Brachman P.S. (coord.); 2[nd] ed., Plenum Medical Book Company, New York, Londra 1991, 44-57.
8. Fenner F.: Candidate Viral Diseases for Elimination or Eradication; *Bull. WHO*, 1998, 76 (Suppl. 2), 68-70.
9. Figueroa J.P.: Report of the Workgroup on Parasitic Diseases; *Bull. WHO*, 1998, 76 (Suppl. 2), 89-93.
10. Foege W.H.: Conference synthesis and vision for the future; *Bull. WHO*, 1998, 76 (Suppl. 2), 109-112.
11. Henderson D.A.: Eradication: lessons from the past; *Bull. WHO*, 1998, 76 (Suppl. 2), 17-21.
12. Henderson R.H.: Keynote address; *Bull. WHO*, 1998, 76 (Suppl. 2), 14-16.
13. Hunman A.R.: Report of the Workgroup on Bacterial Diseases; *Bull. WHO*, 1998, 76 (Suppl. 2), 85-88.
14. Ivan A., Azoicăi D., Grigorescu R.: *Epidemiologie generală şi specială*; ediţie bilingvă, Ed. Polirom, Iaşi, 1996, 12-31.
15. Last J.M.: *A Dictionary of Epidemiology*; 4[th] ed., Oxford University Press, New York, 2001.
16. Losos J.: Report of the Workgroup on Viral Diseases; *Bull. WHO*, 1998, 76 (Suppl. 2), 94-102.
17. Salisbury D.: Report of the Workgroup on Disease Elimination/Eradication and Sustainable Health Development; *Bull. WHO*, 1998, 76 (Suppl. 2), 72-79.
18. Wenzel R.P.: Control of communicable diseases. În: *Maxcy-Rosenau-Last Public Health & Preventive Medicine*; Last J.M., Wallace R.B. (coord.), 13[th] ed., Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1992, 57-63.

Capitolul VIII

Orientări moderne în epidemiologia genetică a bolilor transmisibile

Mircea Covic

Date generale şi definiţii

Progresele medicinei, în general, şi ale geneticii şi imunologiei, în special, au permis aprofundarea cauzelor de boală şi identificarea intervenţiei (în proporţii diferite) unor factori etiologici genetici şi de mediu. Folosind metodele epidemiologiei clasice şi geneticii moderne s-a încercat: explorarea diferenţelor de răspuns ale oamenilor la aceleaşi expuneri de mediu, identificarea componentelor genetice ale bolii, stabilirea factorilor genetici de risc şi integrarea lor într-un model cauzal definit (32). Astfel, la intersecţia dintre epidemiologie şi genetică s-a născut (în urmă cu două decenii) o ştiinţă specială, denumită *epidemiologie genetică*, ce se ocupă în special de *bolile comune (în sensul de frecvente) ale adultului, cu o etiologie complexă, multifactorială*. Deşi nu există un acord deplin privind definiţia şi rolul epidemiologiei genetice (21), cei mai mulţi specialişti agreează definiţia princeps a lui Morton şi Chung (1982): „epidemiologia genetică se ocupă cu studiul etiologiei bolii în grupuri de persoane înrudite, pentru a stabili cauzele agregării familiale, şi cu studiul acuzelor ereditare ale bolii în populaţie" (26). Câmpul epidemiologiei genetice este consacrat identificării factorilor ereditari care influenţează boala şi stabilirii modului în care diferite variante ale materialului genetic interacţionează cu factorii de mediu pentru a creşte sau descreşte riscul de boală. Cu alte cuvinte, epidemiologia genetică este *„o disciplină care caută să clarifice rolul factorilor genetici şi interacţiunea lor cu factorii de mediu în etiologia bolilor, folosind studiile familiale şi populaţionale*" (Khoury *et al.*, 1993). Premisa esenţială de la care se porneşte este că o mai bună înţelegere a etiologiei genetice a bolii poate facilita depistarea ei precoce la subiecţii cu risc crescut şi proiectarea unor strategii de intervenţie şi prevenţie mai eficace (11). Avînd ca obiectiv final controlul şi profilaxia bolilor frecvente, epidemiologia genetică joacă/va juca un rol semnificativ în practica sănătăţii publice.

Epidemiologia genetică poate fi considerată ca o colecţie de metodologii proiectate să răspundă la patru întrebări: 1) Boala studiată agregă în familii? 2) Agregarea este o reflectare a unui stil de viaţă comun, a unui mediu comun sau a unor profiluri similare de factori de risc? 3) Modelul de boală (sau factorii de risc pentru boală) în familii este concordant cu criteriile transmiterii mendeliene a unei gene majore? 4) Care este localizarea cromozomică a genei presupuse? Pentru a răspunde la aceste chestiuni, epidemiologia genetică se bazează deci pe *studiul familiilor*, şi această abordare este oarecum diferită de epidemiologia tradiţională, care presupune că subiecţii luaţi în studiu sunt independenţi. Cînd subiecţii de studiu au factori genetici comuni, prin definiţie ei nu mai sunt independenţi. Lipsa de independenţă necesită reguli speciale în selecţia subiecţilor şi o abordare analitică – care sunt potrivite pentru această situaţie şi, în fapt, contribuie la îmbunătăţirea înţelegerii noastre asupra etiologiei bolii (39).

Abordarea epidemiologică pentru identificarea factorilor genetici care influenţează boala *nu necesită cunoştinţe anterioare despre procesul fiziopatologic* care stă la baza receptivităţii ereditare. Mai exact, stabilind că o boală care agregă în familie nu este determinată de mediul comun şi este compatibilă cu transmiterea mendeliană a unei gene majore, obiectivul principal este să se identifice regiunea din ADN care cosegregă (se moşteneşte în acelaşi mod) cu boala studiată. O dată ce regiunea cromozomică este delimitată, ştafeta este transmisă geneticianului molecularist care, folosind tehnici înalt specializate, va identifica gena corespunzătoare. Această abordare, numită *clonare poziţională sau cartografiere (localizare) fizică*, este diferită de abordarea tradiţională reprezentată de *clonarea funcţională* sau *cartografierea funcţională* (care se bazează pe proteina implicată în patogenia bolii). De notat că această cartografiere fizică se face bine numai atunci când influenţa genetică asupra bolii este suficient de mare pentru a realiza un model mendelian în familie. În ultimii şase ani, a început să se dezvolte **epidemiologia moleculară**. Termenul de epidemiologie moleculară a fost introdus de Perrera şi Weinstein (1995). Premisa de bază a epidemiologiei moleculare este că o precizie mai mare în estimarea asocierii expunere-boală poate fi făcută prin folosirea biologiei moleculare. Epidemiologia moleculară are posibilitatea realizării unei avertizări precoce a bolii prin semnalizarea efectelor preclinice ale expunerilor (27). După Perrera – care a studiat cauzele cancerului – epidemiologia moleculară combină „progresele biologiei şi geneticii moleculare ale cancerului cu epidemiologia, pentru a înţelege doza moleculară a agenţilor specifici, efectele lor preclinice şi factorii biologici care modulează receptivitatea la expunerea lor" (28). Epidemiologia moleculară include conceptul de *biomarkeri*: pentru diagnostic (de exemplu, „polipul adenomatos" = marker intermediar), pentru evoluţie sau pentru tratament (de exemplu, biomarkeri tumorali) (16). Aşa cum am precizat mai sus, epidemiologia genetică studiază în special bolile comune ale adultului, în care factorii genetici determină *o predispoziţie (receptivitate/vulnerabilitate) la boală* care se transmite la mai mulţi membri ai familiei. Boala nu apare decât atunci când asupra unui individ, vulnerabil genetic, acţionează

anumiţi factori din mediu. În aceste *boli multifactoriale*, ponderea factorilor genetici, deşi variabilă de la o familie la alta, de la un individ la altul, este importantă. În bolile transmisibile, rolul cauzal al agenţilor patogeni este foarte mare; totuşi, factorii genetici din genomul unui individ pot influenţa apariţia, gravitatea şi evoluţia infecţiei.

Interacţiunile dintre genomul uman şi microorganisme

Din cele mai vechi timpuri, dar mai ales în ultimele două secole, s-au acumulat numeroase observaţii care pledau pentru existenţa unor variaţii individuale în receptivitatea sau rezistenţa la anumite infecţii. Treptat, s-a născut şi dezvoltat dictonul „nu există boli, ci numai bolnavi", dicton care implică „terenul" sau „stofa" personală în apariţia, manifestarea şi evoluţia unei boli. Această „zestre" individuală care ne face mai vulnerabili sau mai rezistenţi la îmbolnăvire a fost amplu studiată în bolile transmisibile. În plină „euforie post-pasteuriană", când microbii erau consideraţi cauza tuturor bolilor, Claude Bernard avertiza, cu înţelepciune, că „microbul nu-i nimic, terenul este totul". Treptat, interacţiunile dintre microorganisme şi gazdă au devenit punctele cardinale în studiul patogeniei bolilor transmisibile, iar noţiunea de „teren" a căpătat un substrat genetic. A devenit evident că fiecare individ are o structură genetică unică, formată din mixajul enorm, complex şi... mirific al diferitelor variante ale genelor care alcătuiesc genomul uman. Unele variante (alele) pot fi asociate cu receptivitatea la anumite boli, altele produc rezistenţă. Interacţiunile dintre agenţii patogeni şi genomul gazdei au căpătat un loc predominant în studiul epidemiologiei bolilor transmisibile şi ultimele două decenii au adus progrese importante în descifrarea variabilităţii genetice prin folosirea unor tehnologii noi, bazate pe posibilităţile analizei directe la nivel de ADN. Au fost, astfel, identificate numeroase gene asociate cu o receptivitate crescută la microorganismele patogene. Totuşi, ele reprezintă, foarte probabil, doar o parte dintre genele implicate în variaţia genetică la infecţii. Dar cercetările continuă şi vor duce, cu certitudine, la o înţelegere mai bună a mecanismelor care determină patogenia bolilor şi mai ales vulnerabilitatea sau rezistenţa individuală la îmbolnăvire, atât în bolile produse de agenţi externi (biologici şi chimici), cât şi în bolile comune ale adultului, cu un determinism complex şi multifactorial. Aceasta va pune bazele unei noi prevenţii, individualizate/personalizate în cadrul unei medicine predictive care, pe baza configuraţiei genomice specifice, va putea prezice vulnerabilităţile/riscurile fiecărei persoane. Pare o ficţiune, dar şansele de a deveni o realitate sunt consistente, mai ales după ce, în februarie 2001, a fost stabilită harta genomului uman, localizarea celor circa 35.000 de gene care formează „anatomia moleculară" a omului.

Înainte de a prezenta unele din cele mai „celebre" gene de vulnerabilitate sau rezistenţă la infecţii, este necesară o precizare esenţială pentru a înţelege dimensiunile relaţiei dintre microorganisme şi genomul gazdei. Această relaţie este bilaterală şi are un istoric îndelungat care a marcat, paradoxal, evoluţia genomului uman. Nu este vorba despre un efect direct, mutagen, al agenţilor infecţioşi asupra ADN (posibil pentru unele virusuri), ci de un efect indirect, de selecţie: unele genotipuri care se asociază cu rezistenţa la infecţii au fost „favorizate", iar frecvenţa lor populaţională a crescut. Cazurile sunt relativ numeroase şi probabil fenomenul nu poate fi dimensionat exact. Se poate presupune că, în timp, infecţiile cu diferiţi agenţi patogeni au modelat variabilitatea genomului uman de astăzi. Un exemplu sugestiv este *fibroza chistică* (sau mucoviscidoza), o boală genetică cu transmitere autosomal recesivă: bolnavii au genotipul homozigot *aa* şi prezintă variate manifestări determinate de o disfuncţie a unor glande exocrine (pancreas, intestin, ficat, glande sudoripare, glande mucoase din plămâni, ş.a.). Insuficienţa pancreatică este tratabilă prin administrarea de fermenţi, dar infecţiile pulmonare cronice sunt greu de stăpânit şi chiar cu o terapie cu antibiotice, modernă şi eficace, apar complicaţii care produc decesul bolnavului (în medie la 30 de ani). Fibroza chistică este o boală frecventă în populaţiile de origine caucaziană (1:2500 nou-născuţi) datorită faptului că în aceste populaţii 1:25 indivizi (!!) este eterozigot (Na), sănătos, dar purtător de genă anormală (14). Multă vreme această frecvenţă enormă a eterozigoţilor pentru fibroza chistică a fost inexplicabilă; era cert legată de un „avantaj selectiv" (cel puţin aşa prevede legea Hardy-Weinberg a geneticii populaţiilor), dar acesta rămânea necunoscut (5). După ce gena de boală a fost localizată pe cromozomul 7 şi s-a identificat proteina CFTR care formează canalul ionic pentru clor, s-a stabilit că *Salmonella typhi* foloseşte această proteină ca receptor pentru a intra în celulele epiteliale intestinale (29); deşi nu există încă argumente definitive, se presupune că avantajul selectiv al eterozigoţilor (Na) pentru fibroză chistică a fost determinat de rezistenţa lor la febra tifoidă (prin modificarea CFTR, ca urmare a mutaţiei).

Modalităţi de identificare a genelor care influenţează răspunsul gazdei la infecţii

Vulnerabilitatea diferită a unor indivizi la microorganisme a fost demonstrată prin metodele geneticii clasice: studiul familiilor şi diferitelor populaţii, studiul gemenilor sau al copiilor adoptaţi. Fără a intra în detaliile tehnice, vom semnala mai întâi că unele infecţii au o agregare familială care nu se corelează obligatoriu cu expunerea la acelaşi patogen. Este logic să presupunem că genele de vulnerabilitate se transmit în aceeaşi familie, iar studiul leprei, tuberculozei şi al altor boli transmisibile frecvente a dus la ideea unui model multifactorial în care rudele de gradul I au un risc de 2-5 ori mai mare comparativ cu populaţia generală de a face infecţia (12). La aceste date se adaugă studiile diferenţelor de receptivitate a unor populaţii/etnii diferite la anumite infecţii (în special tuberculoză) (35); ele se explică prin faptul că fiecare populaţie are „un fond comun de gene", deci inclusiv de „gene de vulnerabilitate". Studiul gemenilor se bazează pe evaluarea concordanţei unui caracter la gemenii monozigoţi (MZ) (cu aceeaşi ereditate) comparativ cu gemenii dizigoţi (DZ) (cu eredităţi diferite). Analiza unor infecţii ca hepatita B, tuberculoza, lepra, poliomielita şi, mai recent, infecţia cu *Helicobacter pylori* au evidenţiat un coeficient mai mare de concordanţă a bolii la MZ, comparativ cu DZ. Este important să subliniem că studiul rolului factorilor genetici ai gazdei în infecţii a dus la concluzii mai clare

atunci când s-a evaluat severitatea bolii sau cronicizarea unor infecţii, şi nu infecţia acută (4). A devenit însă cert că există anumite gene care produc o receptivitate mai mare la anumite infecţii, iar eforturile cercetătorilor s-au dirijat spre identificarea lor. Metodele folosite se pot grupa în două categorii: identificarea unor gene candidat prin studii caz-control şi analizele de înlănţuire.

Prima metodă încearcă să evalueze frecvenţa unor variante (alelice) ale unei gene cu un rol posibil în vulnerabilitate/rezistenţă (numită genă „candidat") la indivizi care au boală („caz") comparativ cu martori sănătoşi („control"). Genele candidat folosite sunt cele care joacă un rol în răspunsul imun (de exemplu, genele complexului HLA) sau gene umane omoloage unor gene de receptivitate identificate la anumite linii de şoareci (de exemplu, gena *Nramp 1*). La acestea se adaugă genele alele, care au o distribuţie mai frecventă printre indivizii unei populaţii cu o predispoziţie sau o rezistenţă la anumite infecţii. Evident, genele candidat trebuie să prezinte în populaţii mai multe variante sau anumite alele mai rare, iar analizele trebuie efectuate pe loturi mari. A doua metodă, *analiza de înlănţuire*, încearcă să identifice o anumită regiune cromozomică (caracterizată printr-un marker uşor de identificat) care se transmite împreună cu receptivitatea la o anumită infecţie; evidenţierea acestei „înlănţuiri" permite presupunerea că în regiunea cromozomică respectivă se află o genă de receptivitate. Se practică pur şi simplu „o scanare" a genomului unor persoane cu receptivitate pentru a identifica ce regiuni cromozomice au în comun. Avantajul acestei metode este că gene necunoscute pot fi astfel localizate pe cromozom şi identificate fără a avea informaţii prealabile despre funcţia lor. Astfel a fost descoperită gena NRAMP 1 care influenţează receptivitatea la tuberculoză (4).

Gene specifice de receptivitate sau rezistenţă la infecţii

Numeroase studii, unele mai vechi, altele mai recente, au identificat diferite variante genice (alele) corelate semnificativ statistic cu vulnerabilitatea sau rezistenţa la anumite infecţii (tabelul I).

HLA. Sistemul HLA (Human Leucocyte Antigens) este un sistem multigenic şi multifuncţional care are un rol esenţial în iniţierea şi reglarea răspunsului imun. Genele componente, situate pe braţul scurt al cromozomului 6 (în regiune 6p21.3), se grupează în trei regiuni sau clase de gene:

- genele HLA de clasă I (genele A, B, C şi altele) codifică glicoproteine exprimate pe suprafaţa celulelor nucleate, cu rol în recunoaşterea self-ului de non-self;
- genele HLA de clasă II (DR, DP, DQ şi altele) codifică proteine exprimate numai pe suprafaţa celulelor prezentatoare de antigen, care au rol esenţial în cooperarea celulară din răspunsul imun;
- genele HLA de clasă III codifică diferite proteine: complement, factor de necroză tumorală ş.a.

Fiecare dintre genele HLA de clasă I şi II se găsesc la indivizii unei populaţii în numeroase variante alelice, denumite cu litera genei urmată de un număr; evident, fiecare persoană are pentru fiecare locus o singură alelă fapt care creează posibilitatea unui număr enorm de combinaţii care alcătuiesc un haplotip HLA (alele de pe un cromozom 6: ex. $A_1 - B_8 - C_7 - DR_2$) sau un genotip (alele de pe cei doi cromozomi 6 care formează, la fiecare persoană, o pereche de cromozomi omologi, unul derivat de la mamă şi celălalt de la tată). S-a demonstrat că *diferite haplotipuri HLA au o eficienţă diferită în iniţierea răspunsului imun* fapt care creează, evident, în anumite populaţii, diferenţe individuale în capacitatea de apărare la infecţii. Astfel, în populaţiile asiatice (dar nu şi pe alte continente!!), HLA-DR 2 se asociază cu receptivitatea la tuberculoză (9) şi predispune indivizii la lepră (31). Mecanismul acestei asocieri nu este clar, dar se presupune că HLA-DR 2 determină un răspuns celular mai slab la antigenele micobacteriilor. În diferite populaţii africane, antigenele HLA de clasă I B53 şi HLA de clasă II DR 13 s-au asociat cu rezistenţa la formele severe de malarie (produsă de *Plasmodium falciparum*) (17); în aceeaşi regiune, alela DR-13 a fost asociată cu rezistenţa la virusul hepatitei B. În populaţiile din Europa, alela HLA-DR 11 a fost asociată cu rezistenţa la persistenţa infecţiei cu virusul hepatitei C (37).

Numeroase studii ale alelelor HLA s-au făcut în infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), încercând să identifice anumite alele HLA care ar avea influenţă asupra vitezei de progresie a bolii după infecţie. Deşi rezultatele obţinute nu sunt concordante (probabil din cauza polimorfismului HIV), s-a stabilit că în mai multe populaţii diferite haplotipul HLA – $A_1 - B_8 - DR_3$ predispune la o progresie mai rapidă a bolii, iar alele B27 şi B57 se asociază cu o viteză mai lentă (19). Dovezile certe privind asocierea dintre anumite variante ale genelor HLA şi modificarea receptivităţii la anumite infecţii duc la ipoteza că marea diversitate (polimorfismul) genelor HLA ar putea fi generată şi menţinută, prin selecţie naturală, de către agenţii infecţioşi. Într-adevăr, este logic să acceptăm că eterozigoţii pentru genele HLA prezintă un avantaj selectiv, deoarece pot recunoaşte mai mulţi epitopi ai gemenilor patogeni comparativ cu homozigoţii. În ceea ce priveşte variaţiile geografice privind tipul de variante HLA asociate cu vulnerabilitatea/rezistenţa la anumite infecţii, se presupune că ar putea fi atribuită diferenţelor regionale ale tulpinilor patogene. Oricum, problema asocierii HLA-infecţii rămâne în actualitate, fiind o direcţie promiţătoare pentru înţelegerea mecanismelor imune specifice şi iniţierea unei protecţii eficace.

Tabelul I

Variante genice (alele) implicate în receptivitatea sau rezistenţa la unele boli bacteriene, virale sau parazitare (modificat după Hill, 1998).

Gena	Varianta alelică	Boala	Efect
Boli bacteriene			
HLA-DR	HLA-DR 2	Tuberculoză, Lepră	Receptivitate Receptivitate
NRAMP1 (Natural Resistance-Asssociated Macrophage Protein 1)	Variantele 3' şi 5'	Tuberculoză	Receptivitate
TNF (Tumoral Necrosis Factor)	Promotor 308	Lepră	Receptivitate
Receptor Interferon γ		Diseminare BCG	Receptivitate
MBL (Manose Binding Lecitin)	Diferite mutaţii	*Pneumococcus*	Receptivitate
Receptor vitamină D	Variante regiune codantă	Tuberculoză	Rezistenţă
ABO	Varianta 3'		
Fucozil-Transferaza 2	Grupa sangvină 0	Holeră	Receptivitate
	Non-secretor	Infecţie tract urinar	Receptivitate
Boli virale			
CCR 5	Deleţie 32pb	Infecţia/multiplicarea HIV	Rezistenţă
CCR 2	Codon 64	Multiplicarea HIV	Rezistenţă
SDF-1	Varianta 3' UTR	Multiplicarea HIV	Persistenţă
HLA-DR	HLA-DR13	Infecţia cronică cu VHB	Rezistenţă
	HLA-DR11	Infecţia cronică cu VHC	Rezistenţă
PRP (prion proteine)	Codon 129	Boala Creutzfeld-Jacob	Receptivitate
Boli parazitare			
Beta globină	HbS, talasemie	Malarie (Pf)*	Rezistenţă
Alfa globină	Talasemie	Malarie (Pf)	Rezistenţă
Banda 3 eritrocitară	Deleţie 27pb	Malarie (Pf)	Rezistenţă
Grupa sangvină Duffy	Varianta promotor	Malarie (Pv)	Rezistenţă
G6PD	Variante deficienţă	Malarie (Pf)	Rezistenţă
HLA-B	HLA B 53	Malarie (Pf)	Rezistenţă
HLA-D	HLA-DR 13	Malarie (Pf)	Receptivitate
ICAM 1	Varianta Kilifi	Malarie (Pf)	Receptivitate
TNF	Promotor 308	Leishmanioză	Receptivitate

* Pf – *Plasmodium falciparum*; Pv – *Plasmodium vivax*.

Genele pentru citokine. Descifrarea şi înţelegerea rolului reglator al diferitelor citokine în apărarea imună au dus la analiza genelor care le codifică în diferite infecţii. Primele studii au vizat gena pentru factorul de necroză tumorală (TNF), localizată în regiunea HLA de clasă III. Creşterea nivelului de producţie a TNF α sau β, ca urmare a unor mutaţii specifice în promotorul genei (regiune cu rol de reglare a transcripţiei şi deci a sintezei TNF) au fost asociate cu receptivitatea la malarie cerebrală sau trahom în Africa, leishmanioză cutanată în America de Sud sau infecţia persistentă cu virusul hepatitei B în Europa (38). În acest context, folosirea unor substanţe anti-TNF ar putea influenţa severitatea îmbolnăvirilor. Studii interesante s-au făcut şi în infecţia cu meningococ: persoanele cu nivel scăzut de TNF şi crescut de interleukină 10 au un risc crescut de deces. Cercetările continuă să evalueze rolul altor gene pentru citokine în producerea unor infecţii.

Receptorii pentru chemokine. Recent, s-a descoperit că unii receptori pentru chemokine (CCR5 şi CCR2) acţionează ca şi coreceptori pentru invazia limfocitelor şi macrofagelor de către HIV. Diferite mutaţii ale genelor, pentru aceşti receptori, pot modifica receptivitatea la infecţia cu HIV şi progresia bolii la SIDA. Astfel, o deleţie de 32 pb a genei CCR 5 (prezentă în unele populaţii din Europa şi absentă în altele) se asociază cu rezistenţă la infecţia cu HIV, în stare homozigotă, şi la o progresie mai lentă a bolii, la indivizii eterozigoţi (30). Alte variante ale genelor CCR 2 sau SDF1 (factorul derivat stromal) – ligandul natural pentru receptorul CXCR4 al macrofagelor – au fost implicate în modificarea ratei de progresie a SIDA (34, 39). Important de subliniat este faptul că efectul protectiv al acestor variante genetice a dus la perspectiva utilizării unor agenţi farmacologici care blochează interacţiunea HIV cu aceşti coreceptori.

Lectina de fixare la manoză (MBL). Lectina de fixare la manoză este o proteină serică care intervine în imunitate prin două mecanisme: 1) se fixează la glucidele (manoză şi N-acetilglucosamină) de pe suprafaţa microorganismelor şi facilitează opsonizarea lor de macrofage; 2) activează complementul. Mutaţiile inactivatoare ale acestei gene produc o scădere substanţială în concentraţia serică a MBL şi predispun la diferite infecţii (cu pneumococi, meningococi ş.a.) (36).

Proteina 1 a macrofagului asociată cu rezistenţa naturală (NRAMP 1). Studiul unor linii de şoarece receptive la infecţii cu *Salmonella*, *Leishmania* şi unele micobacterii a dus la identificarea unei gene majore: proteina 1 a macrofagului asociată cu rezistenţă naturală (NRAMP 1). Ulterior, s-a identificat şi la om omologul NRAMP 1 al acestei gene murine şi s-a stabilit că unele variante se asociază cu receptivitatea la tuberculoză pulmonară severă, în Africa de Vest (4). Funcţia produsului acestei gene nu este clară, dar cert este că el a fost identificat numai în macrofage, pe membrana

fagolizozomilor în care creşte *M. tuberculosis*, unde probabil influenţează multiplicarea bacteriei. Se presupune că gena NRAMP 1 controlează receptivitatea la tuberculoza clinică, şi nu la infecţii.

Alte gene implicate în răspunsul imun. Variabilitatea genetică a răspunsului imun şi deci receptivitatea la infecţii sunt influenţate şi de alte gene (decât cele analizate mai sus). Un rol important pare să-l aibă *gena pentru receptorul vitaminei D*. Se ştie că vitamina D3 are, în afara rolului clasic în metabolismul calciului, şi un rol imunoreglator, producând o creştere a activităţii macrofagelor şi o modulare a secreţiei de citokină (10). Variaţii în receptorul pentru vitamina D au fost asociate cu rezistenţa la tuberculoză sau persistenţa infecţiei cu virusul hepatitei B. Aceste variaţii au diferenţe populaţionale de amplitudine (4). Anumite variante ale receptorului imunoglobulinic Fc gama IIa (CD32) se asociază cu infecţii respiratorii recurente sau cu infecţii meningococice. În sfârşit, menţionăm că în unele forme familiale (rare) ale bolii Creutzfeld-Jacobs (produsă prin infecţia cu prioni) s-au descris variaţii în genă pentru proteina prion (PRP).

Grupele sangvine

Frecvenţa anumitor grupe sangvine în bolile transmisibile a fost amplu investigată, dar multe studii au prezentat defecte metodologice, în special în alcătuirea grupelor caz-control. Vom menţiona corelaţia între grupa 0 → infecţia cu *H. Pylori* → ulcer peptic, explicată prin perturbarea fixării bacteriei produs de absenţa fucosilării receptorului Leb pentru *H. Pylori* în mucoasa gastrică (8). Fenomenul se produce la non-secretori (20% din populaţie nu posedă abilitatea de a secreta antigenele de grup sangvin ABH în salivă şi pe suprafaţa unor mucoase), care au o mutaţie în gena pentru fucosil-transferaza 2 (20). Non-secreţia a fost asociată cu receptivitatea la anumite infecţii bacteriene sau fungice şi indivizii 0 şi non-secretori sunt receptivi la infecţii repetate ale tractului urinar sau respirator (6).

Variantele genelor pentru diferite componente ale globului roşu. O serie de gene implicate în sinteza lanţurilor pentru alfa şi beta globină sau a diferitelor componente enzimatice care participă la metabolismul glucozei în eritrocit (G6PD) sau la structura membranei eritrocitare (banda 3) au fost asociate cu rezistenţa la malarie produsă de *Plasmodium falciparum* (Pf) sau *Plasmodium vivax* (Pv). Allison (1954) a evidenţiat, pentru prima dată, rezistenţa crescută la malarie a indivizilor sănătoşi eterozigoţi pentru Hb S (care produce sicklemia sau anemia hemolitică cu hematii în formă de seceră), explicând suprapunerea de distribuţie geografică a malariei şi sicklemiei (2). Ulterior, acelaşi efect a fost demonstrat pentru alfa şi beta talasemii (boli frecvente în care este afectată sinteza lanţurilor de alfa şi beta globină) (13). În zonele endemice cu malarie s-a produs, în timp, *o selecţie în favoarea eterozogoţilor*, fapt care explică frecvenţa crescută a acestor hemoglobinopatii în regiunile subtropicale. Mecanismele protecţiei faţă de malarie a acestor hemoglobinopatii au fost intens studiate, dar, paradoxal, nu sunt complet elucidate încă; dintre ipotezele emise cităm: sicklizarea (deci distrugerea) eritrocitelor parazitate, creşterea *clearance*-ului, reticuloendotelial, modificarea răspunsului imun. Deficienţa în glucoz-6-fosfatdehidroganaza (G6PD) este o anomalie ereditară legată de X, frecventă în multe populaţii tropicale sau subtropicale cu istoric de expunere intensă la malarie. Ea determină hemoliză în anumite condiţii (unele infecţii, administrarea unor medicamente oxidante puternice sau chiar consumul de bob-*Vicia fava*) (14). S-a demonstrat că femeile eterozigote (X^NX^a) şi bărbaţii hemizigoţi (X^aY) sunt, semnificativ, protejaţi la infecţia cu *P. falciparum*. Alte gene au fost implicate în rezistenţa la malarie. O variantă a genei pentru banda 3 eritrocitară (cu absenţa a 27 pb) se dovedeşte a proteja persoanele expuse la *P. falciparum*. Polimorfismul genei pentru receptorul complementului joacă, de asemenea, un rol în rozetarea eritrocitelor fagocitate (24).

Modelul abordării genetice a tuberculozei

După prezentarea diferitelor tipuri de gene implicate în interacţiunea dintre genomul gazdei şi microorganismele infectante, vom discuta, ca exemplu de abordare, un model integrativ al diferitelor studii despre predispoziţia/rezistenţa la infecţii, aplicat concret la tuberculoză, o boală infecţioasă cronică produsă de *Mycobacterium tuberculosis*. Am ales acest exemplu deoarece tuberculoza a redevenit o problemă importantă de sănătate publică: aproximativ o treime din populaţia lumii este infectată cu *Mycobacterium tuberculosis* şi anual se produc câteva milioane de cazuri noi de tuberculoză clinică (OMS, 1998).

Consecinţele interacţiunii dintre un agent infecţios şi o gazdă sunt direct influenţate de cei doi factori. Înţelegerea efectelor care le pot fi atribuite a progresat enorm în ultimul deceniu, graţie geneticii moleculare. În cazul luat în discuţie, se ştie că genomul *M. tuberculosis* are 4,5 milioane pb şi, din cele circa 4.000 de gene, un rol important îl au: genele care codifică molecule efectoare asociate cu patogenitatea (*gena mce* → pentru proteina de intrare în celulă; *gena sig* A → pentru factorul sigma A; *gena erp* → pentru „exported repetitiv protein" etc); genele care controlează factori de supravieţuire intracelulară; genele asociate cu rezistenţa la anumite medicamente. Este evident că descifrarea funcţiei tuturor genelor care determină supravieţuirea şi patogenitatea *M. tuberculosis* va genera noi mijloace terapeutice. La polul opus, gazda, genetica a demonstrat că *fiecare individ are o structură genetică unică*. Ea va determina: 1) răspunsul specific/individual la agresiune; 2) manifestările variabile şi gravitatea diferită a bolii; 3) răspunsul particular la tratament. Interacţiunea între *Mycobacterium tuberculosis* şi gazdă se soldează cu unul dintre următoarele efecte: distrugere şi eliminare; infecţie latentă; boală primară (rapid progresivă) şi boală de reactivare (boală după mai mulţi ani, în condiţii de alterare a imunităţii). Numeroase studii au evidenţiat că numai o parte dintre toţi indivizii expuşi la *Mycobacterium tuberculosis* sunt infectaţi, iar dintre aceştia numai circa 10% dezvoltă tuberculoză clinică (7). Această variabilitate este determinată de interacţiunea dintre agentul infecţios, diferiţi factori din mediu şi gazdă. Diferite studii epidemiologice (familiale; pe gemeni) au demonstrat importanţa genelor gazdei infectate în această interacţiune. Cercetările care au încercat să determine predispoziţia genetică la tuberculoză se pot grupa în două mari categorii: studii populaţionale care validează o *predispoziţie poligenică*

complexă, mai frecventă şi relativ incertă (sau greu de evidenţiat) şi studii familiale care demonstrează o *receptivitate certă produsă de imunodeficienţe rare, cu transmitere monogenică*/mendeliană.

În primul grup se includ studii de asociaţie între anumite gene candidat, selectate pe baza rolului lor dovedit/presupus în imunitatea antimicobacteriană, şi tuberculoza clinică. Astfel de studii au demonstrat, în anumite populaţii, asocierea tuberculozei cu anumite alele HLA clasă II (India şi Cambodgia), unele alele ale lectinei de fixare la manoză (MBL) (în India), patru variante ale proteinei macrofagice 1 asociată cu rezistenţa naturală (NRAMP1) (în Gambia şi Brazilia), polimorfismul genei receptorului vitaminei D (Gambia) şi, mai recent, polimorfismul genelor care codifică citokina IL-1 beta (Gujarti) (1). Această succintă enumerare relevă pregnant caracterul poligenic, complex, al unei posibile predispoziţii genetice la tuberculoză şi faptul că anumite alele asociate cu vulnerabilitatea sunt caracteristice unor populaţii mici, bine definite. Mai mult, alelele de receptivitate raportate în aceste studii au numai efecte moderate; astfel, baza moleculară a controlului genetic al tuberculozei clinice în populaţii mari rămâne în mare măsură neclară. În contrast, al doilea grup de studii stabileşte o relaţie cauzală precisă între unele imunodeficienţe mendeliene rare, ale celulelor T sau fagocitelor, şi vulnerabilitatea la *M. tuberculosis* şi alte microorganisme. Recent, s-a descris un sindrom genetic de receptivitate la infecţiile cu micobacterii (MIM209950): persoanele cu acest sindrom sunt vulnerabile la tulpini de micobacterii puţin virulente (micobacteriile netuberculoase sau vaccinuri BCG), deoarece au mutaţii în gene implicate în imunitatea mediată de interferonul gama – dependent de IL-12. Aceste imunodeficienţe ereditare, cert corelate cu tuberculoza clinică, sunt însă rare şi nu pot explica milioanele de cazuri noi de tuberculoză care apar în fiecare an în lume. Există deci un hiatus între receptivitatea certă, specific cauzală, la anumite persoane şi predispoziţia genetică probabilă la tuberculoză în populaţiile mari; cele două situaţii ar putea fi capetele unui *spectrum de variaţie continuă*, în care zona mediană nu este cunoscută.

În acest context, Greenwood *et al.* (15) aduc informaţii care pot acoperi golul între cei doi poli ai predispoziţiei genetice la tuberculoză (PG monogenică↔ PG poligenică), demonstrând că receptivitatea genetică este asociată cu *o genă cu efect major* şi nu este nici complet monogenică, nici poligenică. Autorii analizează un *pedigree* amplu de canadieni aborigeni după o epidemie de tuberculoză şi găsesc, pentru prima dată, dovezi convingătoare ale existenţei unui *locus major de receptivitate la tuberculoza clinică*. Gena este localizată pe braţul lung al cromozomului 2 (regiunea 2q35, care include şi gena NRAMP1), are un efect major şi este dominantă (purtătorii unei copii ale acestei gene, deci eterozigoţii *An* au risc de tuberculoză de 10 ori mai mare decât homozigoţii *nn* cu alela normală) (31). Pentru moment, nu se poate preciza dacă gena de risc identificată în regiunea 2q35 este aceeaşi cu gena NRAMP1 sau este o genă diferită situată foarte aproape de NRAMP1. Gena NRAMP1 este însă o candidată excelentă, deoarece este omologul uman al genei murine NRAMP1 (care reglează faza precoce a infecţiei şoarecelui cu micobacterii) şi a fost asociată şi în alte studii populaţionale cu receptivitate la tuberculoză (4) sau alte infecţii cu micobacterii (lepră). Gena majoră, identificată de Greenwood *et al.* (15), în populaţia canadiană aborigenă, este implicată, foarte probabil, în reglarea progresiei de la status „infectat" (indivizi cu test cutanat la tuberculină) la statusul „bolnav" (indivizi cu tuberculoză) şi acţionează/se transmite dominant. Rezultatele obţinute de Greenwood *et al.* (15) arată evident că, în anumite contexte epidemiologice, predispoziţia la tuberculoză este produsă, de obicei, de o genă de control majoră. Acest lucru nu este surprinzător, deoarece şi în alte infecţii (lepră, schisostomiază) sau alte boli complexe (de exemplu, cancer de sân, boală Alzheimer) unele gene majore pot fi implicate în producerea predispoziţiei genetice la boală. Pentru tuberculoză, acest fapt se poate aplica la populaţiile care nu au fost expuse intens la *Mycobacterium tuberculosis* pentru un timp îndelungat (ca şi în populaţia canadiană aborigenă studiată). În astfel de populaţii şi înainte de era antibioticelor, incidenţa tuberculozei, în timpul epidemiilor, a crescut pe măsura răspândirii infecţiei, reducându-se o dată cu scăderea numărului subiecţilor receptivi neinfectaţi şi revenind la nivelul bazal atunci când aceştia au dispărut prin deces. Se poate presupune deci că indivizii cu receptivitate crescută, care mor precoce de boală, poartă genotipuri cu risc crescut. Alelele respective au dispărut rapid din populaţiile cu un istoric ancestral de expunere extensivă la *Mycobacterium tuberculosis*. În astfel de populaţii au rămas altfel de alele – cu efecte mai uşoare – care pot predispune la tuberculoză, într-un mod mai puţin pronunţat. Gena majoră de predispoziţie la tuberculoză, descoperită de Greenwood *et al.* (15) sprijină ipoteza unui spectru continuu al predispoziţiei genetice la tuberculoză clinică, deoarece acoperă intervalul dintre cele două zone extreme/capete, unul reprezentat de receptivitatea simplă monogenică/mendeliană şi celălalt de predispoziţia complexă poligenică. Problema este dacă o singură genă poate fi implicată în toate cele trei niveluri de control genetic: 1) mutaţie rară responsabilă de receptivitatea mendeliană simplă; 2) variante relativ rare având un efect major; 3) polimorfism mai frecvent cu efect mai mic asupra riscului la tuberculoză.

Se pune firesc întrebarea: care sunt beneficiile studiilor privind predispoziţia genetică la tuberculoză etalată pe cele trei zone? Existenţa certă a receptivităţii monogenice, mendeliene, impune efectuarea unor studii epidemiologice clinice şi moleculare aprofundate, pentru a descoperi un eventual defect imun la toţi pacienţii cu caracteristici clinice neobişnuite şi/sau grave. Intervenţia unei gene cu efect major va fi căutată în familii/populaţii fără un istoric ancestral de expunere la tuberculoză, iar în populaţiile cu istoric mai lung de expunere la *M. tuberculosis*, se vor căuta polimorfisme mai frecvente cu efect mai puţin pronunţat. Toate aceste studii vor „lumina" înţelegerea controlului genetic al imunităţii anti-micobacteriene şi vor permite găsirea unor căi noi de combatere a tuberculozei. Identificarea variantelor genice care sunt implicate în predispoziţia genetică la tuberculoză este fundamentală pentru stabilirea unor noi strategii de prevenţie (de exemplu, depistarea precoce şi urmărirea permanentă a indivizilor cu risc crescut) şi tratamentul tuberculozei (de exemplu, restaurarea parţială a răspunsului imun deficient).

Din cele prezentate mai sus rezultă suficient de clar că abordarea genetică în bolile transmisibile, aparent paradoxală la început, a permis explicaţii pertinente

privind receptivitatea diferită la infecţii şi manifestările variabile ale bolii la indivizi diferiţi. Un ultim aspect, cu implicaţii practice, este faptul că individualitatea genetică a fiecărui bolnav va determina un răspuns particular la tratamente. Se ştie că HIN este metabolizată prin acetilare hepatică, iar acest proces este controlat genetic. Circa 51% din populaţiile caucaziene (procentul este doar 10-20% în populaţiile asiatice) sunt reprezentate de acetilorii lenţi (demi-viaţa HIN = 3-4 ore), restul fiind acetilorii rapizi (demi-viaţa = 1-1,8 ore). Deci un tratament identic la toţi bolnavii, indiferent de statusul lor acetilator, va avea efecte diferite. La acetilori rapizi, schema „once weekly" avea un procent crescut de tratamente ineficace şi, practic, astăzi nu se mai aplică. Schemele terapeutice actuale – bazate şi pe datele prezentate mai sus – nu par să fie influenţate ca eficienţă asupra evoluţiei clinice a tuberculozei de statusul acetilator. Nu este exclus ca alte variante enzimatice/metabolice individuale să fie descoperite.

Importanţa teoretică şi practică a studiilor genetice ale interacţiunilor microorganism-gazdă

Existenţa unor gene multiple care influenţează receptivitatea la infecţii, în general, şi la anumite boli transmisibile, în particular, reflectă rolul important pe care, de-a lungul timpului, l-au jucat infecţiile în modelarea variabilităţii genomului uman, prin selecţie naturală. Genele care au avut un rol în apărarea gazdei faţă de germenii patogeni au evoluat cu o viteză mai mare decât alte tipuri de gene. Variantele alelice, care au determinat un risc crescut sau scăzut la bolile transmisibile majore şi grave, au fost eliminate rapid sau fixate/selectate cu o frecvenţă mare, eliminând polimorfismul unor loci. Totuşi, acesta s-a păstrat la nivelul întregului genom datorită unor mecanisme diverse: avantajul eterozigoţilor (vezi exemplele eterozigoţilor pentru sicklemie rezistenţi la malarie sau eterozigoţilor pentru fibroza chistică rezistenţi la tifos); variaţie în gemonul agenţilor patogeni; interacţiunile între polimorfismul HLA şi anumiţi germeni. Aceste mecanisme explică şi faptul – important de subliniat – că genele care influenţează receptivitatea la anumite infecţii prezintă o eterogenitate interpopulaţională importantă, determinată de variaţiile geografice în genomul patogenilor (diferit în zone diferite) şi structura populaţiei afectate.

În ceea ce priveşte aplicaţiile practice, vom sublinia, în primul rând, perspectiva reală a unei prevenţii personalizate, bazată pe analiza profilului genomic individual, şi predicţia unor vulnerabilităţi. Aceasta va determina o abordare particulară a fiecărei persoane fie în planul imunizării, fie al unei prevenţii antimicrobiene ţintite. În al doilea rând, înţelegerea căilor specifice folosite de o gazdă în rezistenţa la infecţii va permite dezvoltarea unor vaccinuri care vor stimula aceste căi de răspuns imun. De exemplu, asocierea deficienţei în MBL şi receptivitatea la infecţiile severe cu pneumococ au permis identificarea rolului acestei molecule şi folosirea ei în imunitatea faţă de bacteria respectivă. În al treilea rând, cunoaşterea mecanismelor receptivităţii/rezistenţei la anumite infecţii va permite identificarea moleculelor efectoare care ar putea fi ţinta unor intervenţii farmacologice. De exemplu, demonstrarea rezistenţei la infecţia cu HIV a homozigoţilor pentru deleţia genei receptorului pentru chemokina CCR5 a iniţiat căutarea unor blocanţi farmacologici ai acestui receptor viral. La fel, produsul genei NRAMP1 poate fi folosit în anumite intervenţii specifice în terapia tuberculozei. Cu certitudine, aprofundarea interacţiunii dintre microorganisme şi genomul gazdei infectate va genera numeroase alte cunoştinţe teoretice şi aplicaţii practice.

Bibliografie

1. Abel L., Casanova J. L.: Gene predisposition to clinical tuberculosis: bridging the gap between simple and complex inheritance; *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 67, 274-277.
2. Allison A.C.: Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection; *BJM*, 1954, 1, 290-294.
3. Bellamy R. *et al.*: Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans; *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 640-644.
4. Bellamy R., Ruwende C.: Association of vitamin D receptor polymorphism with susceptibility to tuberculosis and persistent hepatitis B virus infection; *J..Infect. Dis.*, 1999, 19, 187-191.
5. Bertrand Petit J., Calafell F.: Genetic and geografical variability in cystic fibrosis: evolutionary considerations; *Ciba Found. Symp.*, 1996, 197, 97-114.
6. Blackwell C.C. *et al.*: Non-secretion of HBO antigens predisposing to infection by *Neisseria meningitis* and *Streptococcus pneumoniae*, *Lancet*, 1986, 2, 284-285.
7. Bloom B.R., Small P.H.: The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*; *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 677-678.
8. Boren T. *et al.*: Attachment of *Heliobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens; *Science*, 1993, 262, 1892-1895.
9. Brahmajoti V. *et al.*: Association of pulmonary tuberculosis and HLA in south India; *Tubercle*, 1991, 72, 123-132.
10. D'Ambrosio *et al.*: Inhibition of IL-12 production by 1, 25-dihidroxyvitamin D3; *J. Clin. Invest*, 1998, 101, 252-262.
11. Ellsworth D.L., Hallman D.M.: Impact of the human genom progect on epidemiologic research; *Epidemiol. Rev.*, 1997, 19, 3-13.
12. Fine P.E.: Immunogenetics of susceptibility to leprosy, tuberculosis and leishmaniasis – An epidemiologic perpective; *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, 1981, 49, 437-519.
13. Flint J. *et al.*: High frequencies of alpha-thalassemia are the result of natural selection by malaria; *Nature*, 1986, 321, 747-750.
14. Gellhrter T. D., Collins F. S., Ginsburg D.: *Principles of medical genetics, Williams & Wilkins* (coord.), 2nd ed., Baltimore, 1998, 220-223.
15. Greenwood C.M.T. *et al.*: Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMP1, in large arboriginal Canadian family; *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 67, 405-416.

16. Groopman J.D. *et al.*: Molecular epidemiology and human risk monitoring; *Toxicol. Lett.* 1995, 82/83, 763-769
17. Hill A.V.S. *et al.*: Human leukocyte antigens and natural selection by malarie; *Philos. Trans. R. Soc.*, Londra (B-Biol. Sci.), 1994, 346, 379-385.
18. Kaprio J.: Genetic epidemiology; *BMJ*, 2000, 320, 1257-1259.
19. Kaslow R.A. *et al.*: Influence of combinations of major histocompatibility genes on the course of HIV-1 infection; *Nature Med.*, 1996, 2, 405-411.
20. Kelly R.J. *et al.*: Sequence and expression of a candidate for the human secretor blood group alpha (1, 2) fucosyltransferaze gene (FuT2); *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 4640-4649.
21. Khoury M.J., Beaty T.H., Cohen B.H.: *Fundamentals of genetic epidemiology*; New York: Oxford University Press, 1993
22. Lin T.M., Chen C.J.: Hepatitis B Virus markers in Chinese twins; *Anticancer Res.*, 1989, 9, 737-741.
23. Malaty H.M., Engstrand L. *et al.*: *Helicobacter pylori* infection genetic and enviromental influences. A study of twins; *Ann. Intern. Med.*, 1994, 120, 982-986.
24. Marsh K., Snow R.W.: Host-parasite interaction and neorbidity in malaria endemic areas; *Philos. Trans. R. Soc.*, Londra (Biol. Sci.), 1997, 352, 1385-1394.
25. McMichael A.J.: Invited editorial-molecular epidemiology: new pathway or new traveling companion? *Am. J. Epidemiol.*, 1994, 140, 1-11
26. Morton M.E.: Genetic epidemiolgy; *Ann. Hum. Genet.*, 1997, 61, 1-13.
27. Perera F.P.: Molecular epidemiology and prevention of cancer; *Environ. Health Perspect.* 1995, 103 (suppl.8), 223-236.
28. Perera F.P.: Molecular epidemiology: insight into cancer susceptibility, risk assessment and prevention; *J. Natl. Cancer Inst.*, 1996, 88, 496-509.
29. Pier G., Grout M. *et al.*: *Salmonella typhi* uses cFTR to enter in intestinal epithelial cells; *Nature*, 1998, 393, 79-82.
30. Quillent *et al.*: HIV-1 resistance phenotype conferred by combination of two separate inherited mutations of CCR 5 gene; *Lancet*, 1998, 351, 14-18.
31. Rani R. *et al.*: Study of HLA class II aleles by PCR oligotyping in leprosy patients from north India; *Tissue Antigens*, 1993, 42, 133-137.
32. Risch N.J.: Genetic epidemiology. În: *Principles and practice of medical genetics*, Rimoin *et al.*, Oxford Univ. Press, Oxford, 1998, 371-382.
33. Sanders L.A. *et al.*: Fc gamma receptor II a (CD32) eterogenity in patiens with recurrent bacterial respiratory tract infections; *J. Infect. Dis.*, 1994, 170, 854-853.
34. Smith M.W. *et al.*: Contrasting genetic influence of CCR 2 and CCR 5 variants on HIV-1 infection and disease progresion; *Science*, 1997, 959-965.
35. Stead W., Senner J.W., Redick W.T.: Radical differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*; *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 422-427.
36. Summerfield J.A. *et al.*: Mannose binding proteine gene mutations associated with unusual and severe infections in adults; *Lancet*, 1995, 345, 886-889.
37. Zavaglia C. *et al.*: HLA typing in chronic type B, D and C hepatitis; *J. Hepatol.*, 1996, 24, 658-665.
38. Wilson A. *et al.*: Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, SUA, 1997, 94, 3195-3199.
39. Winkler C. *et al.*: Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant; *Science*, 1998, 389-393.

Capitolul IX

Date de farmacoepidemiologie a bolilor transmisibile

Mihai Nechifor

Tratamentul complex, precum şi prevenţia bolilor transmisibile se fac azi cu o gamă mereu crescândă de medicamente supuse la o mare varietate de studii clinice, cu mecanisme de acţiune diferite. Ca orice farmacoterapie, şi cea a bolilor transmisibile se realizează ţinându-se cont de raporturile *beneficiu/risc* şi *beneficiu/cost*; în ambele situaţii se caută maximizarea lor. Acest lucru este valabil şi în cazul utilizării a diferite medicamente în prevenţia unor boli transmisibile.

Farmacoepidemiologia studiază fenomenele morbide din populaţie, urmare a consumurilor de medicamente, considerând medicamentul ca un factor de expunere susceptibil de a influenţa starea de sănătate a unei populaţii (13). Cea mai importantă problemă a farmacoepidemiologiei actuale este evaluarea, sub toate aspectele, a efectelor secundare şi adverse ale medicamentului. Farmacoepidemiologia răspunde preocupărilor legitime ale comunităţilor umane referitoare la riscul farmacoprevenţiei şi farmacoterapiei şi raportul beneficiu/risc în utilizarea medicamentelor.

Darex, Bax şi Guillermont (2001) arată că unele dintre domeniile principale de interes de farmacoepidemiologiei sunt: modalitatea de utilizare practică a antibioticelor; analiza factorilor nemedicali care intervin în această utilizare şi evaluarea strategiilor adoptate pentru a controla şi limita rezistenţa bacteriană la antibiotice.

Problema prescrierii şi utilizării corecte a antibioticului antibacterian capătă dimensiuni extrem de

importante, dacă ţinem seama că în Uniunea Europeană se prescriu antibiotice în valoare de mai multe miliarde de dolari pe an şi se consideră că circa 50% dintre administrări atât în spital, cât şi în afara lui, sunt inadecvate (12, 29).

Aşa cum susţinea Venulet în 1999 (30), se realizează prin farmacoepidemiologie, o punte între *farmacologia clinică* şi *implicaţiile sociale* ale acesteia. Reducerea incidenţei şi gravităţii efectelor adverse medicamentoase reprezintă una dintre preocupările majore ale tuturor producătorilor de medicamente şi o problemă deosebit de actuală a medicinei contemporane. Cele mai frecvente tipuri de reacţii adverse întâlnite la administrarea medicamentelor în bolile transmisibile sunt: reacţiile anafilactice, reacţiile de tip toxic, reacţiile adverse locale şi apariţia rezistenţei microbiene. La acestea se mai pot semnala efectele teratogene, mutagene etc.

Adresându-se, în principiu, unei celule nonumane, antibio- şi chimioterapia bolilor transmisibile ar trebui să aibă mai puţine efecte secundare şi adverse. În practică, urmare a faptului că mecanismul de acţiune nu are, în general, o selectivitate absolută faţă de microorganism, pot să apară efecte adverse din cauza acţiunii directe sau indirecte asupra celulei umane.

Un efect advers (sau reacţie adversă) a fost definit de OMS (1975) drept „orice răspuns dăunător şi nedorit, care se obţine la doze de medicament utilizate în mod normal pentru prevenţia, diagnosticul sau terapia bolii ori pentru modificarea unor funcţii fiziologice ale organismului". La această definiţie folosită la raportarea efectelor secundare şi adverse ale medicamentelor în întreaga lume, American Society of Hospital Pharmacists a recomandat, în 1989, ca în categoria efectelor secundare şi adverse să se includă şi „orice efect nedorit" al unui medicament când se întrerupe administrarea, are loc prelungirea spitalizării sau se asociază un tratament de susţinere a bolnavului.

Reacţiile adverse la medicament au fost clasificate în două tipuri: de *tip A* (de la: *augmented*), în care se produce o amplificare a intensităţii efectului farmacodinamic, el ajungând să producă modificări nedorite în organism, şi de *tip B* (de la: *bizare*), unde apar reacţii fără legătură cu efectul farmacodinamic pentru care este administrat medicamentul. În general, cele mai multe reacţii adverse întâlnite în terapia sau prevenţia bolilor transmisibile sunt de tip B. Aici se includ, de exemplu, toate reacţiile de tip anafilactic la antivirale, antibacteriene, antifungice şi antiparazitare. Agranulocitoza produsă de cloramfenicol este un efect de tip B, ca şi hipoprotrombinemia determinată de moxalactamă. La un singur medicament pot să apară ambele tipuri de reacţii.

Incidenţa şi problemele ridicate de reacţiile adverse la un medicament sunt complexe şi cu un impact medical, economic, social şi uman major. În cazul reacţiilor adverse, reţinerea frecvenţei şi gravităţii lor se face în funcţie de numărul de raportări. În SUA, aceste raportări privind pacienţii spitalizaţi arată că între 0,3% şi 7% dintre aceştia au avut una sau mai multe reacţii adverse la medicament. Deoarece nu toate reacţiile adverse sunt raportate de toţi medicii practicieni, în nici o ţară, se estimează că incidenţa lor ar putea fi chiar mai mare.

Studiul efectuat de Leape, Brennan şi Laird în 1991(16) pe 30.000 de bolnavi spitalizaţi a evidenţiat o incidenţă de cel puţin 4% pentru reacţiile adverse la medicament. Antibacterienele sunt considerate a produce frecvent reacţii adverse (Tabelul I, II).

Tabelul I

Factori principali implicaţi în apariţia unor reacţii adverse produse de consumul de medicamente

Originea	Caracteristici
Particularităţi ale pacientului	– vârstă – sex – structură genetică – grad de informare – afecţiuni asociate, necunoscute sau ignorate
Particularităţi ale medicamentului	– structura chimică – doza – calea de administrare – durata tratamentului – interacţiuni cu alte medicamente

Tabelul II

Frecvenţa cu care apar reacţiile adverse la diferite clase de medicamente (după R. May – 21)

Clasa de medicamente	Frecvenţa reacţiilor adverse
Antibiotice antibacteriene	*Frecvenţă mare*
Chimioterapie antineoplazică	↓
Anticoagulante	
Medicaţie cardiovasculară	
Anticonvulsivante	
Antidiabetice	
Analgetice-antiinflamatoare	
Sedativ-tranchilizante	
Terapia ulcerului gastric şi duodenal	*Frecvenţă mică*

Tabelul III

Incidenţa reacţiilor alergice la câteva peniciline naturale şi de sinteză frecvent întâlnite (după Ablstedt – 8)

Antibioticul	**Incidenţa reacţiilor alergice % (din nr. de pacienţi trataţi)**
Penicilina G (adm. parent.)	2,5
Procainpenicilina	5,0
Benzatinpenicilina	0,3
Ampicilina	6,2
Fenoximetilpenicilina (adm. orală)	0,3
Ampicilina	3,5

Fără a putea enumera toate reacţiile adverse ale tuturor grupurilor de medicamente utilizate în bolile transmisibile, vom menţiona că situaţia cea mai favorabilă o au antibioticele beta-lactamice care, acţionând asupra unei structuri inexistente în celula umană (este vorba despre peretele celular bacterian), au în general efecte adverse de tip anafilactic, efecte locale şi mai puţine alte efecte adverse. La celălalt pol se situează terapia antivirală care, cu toate progresele făcute în ultimii ani, are o selectivitate relativ scăzută şi numeroase efecte asupra celulei umane.

Efectele adverse specifice medicaţiei antibacteriene includ reacţia Herxheimer, rezistenţa încrucişată a bacteriilor la unele medicamente şi chiar dismicrobismul intestinal.

În ceea ce priveşte efectele teratogene, în cazul antibioticelor antibacteriene, există cinci clase de risc teratogen, clasa A fiind practic fără risc, iar clasa X, cu un înalt risc teratogen, cu referire la: tetracicline, chinolone, cloramfenicol (clasa de risc teratogen D); sulfamidele, cotrimoxazol, pirimetamin şi unele antituberculoase (izoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida) (clasa de risc C); antibioticele beta-lactamice nu au risc teratogen; macrolidele, nitrofurantoina, metronidazolul au un risc teratogen nedovedit experimental (clasa de risc C); dintre antifungice, griseofulvina are cel mai înalt risc (clasa de risc X), fiind contraindicată femeilor fertile care sunt susceptibile de a deveni gravide (16); ketoconazolul este inclus în clasa de risc C; alţi derivaţi imidazolinci au un risc mai redus (de regulă, clasa B); dintre antimalarice, se remarcă riscul teratogen de clasă C al clorochinei şi chininei. Problema riscului teratogen trebuie permanent avută în vedere), deoarece diferite studii arată că aproximativ 15% dintre medicamentele care au fost administrate femeilor gravide din München au fost antibiotice administrate pe cale sistemică. Fenomenele de tip anafilactic sunt dintre cele mai frecvente reacţii adverse la medicaţia antibacteriană (Tabelul III).

Unele dintre cele mai noi şi performante antibacteriene este imipenema care, asociată cu cilastatin sodic (produsul Tienam[R]), asociere considerată a fi bine tolerată, determină suficiente reacţii adverse tranzitorii chiar dacă cele severe sunt rare (neutropenie, prelungirea timpului de protrombină, creşterea creatininei serice, a transaminazelor etc.). Efectele secundare, de tip toxic, se întâlnesc la multe grupuri de antibacteriene. De exemplu, la flurochinolone se întâlnesc (cu o frecvenţă de 0,5-2%) azotemia, creşteri tranzitorii ale nivelului enzimelor hepatice, icterul colestatic şi, mult mai rar, hepatita, nefrita interstiţială, insuficienţa renală. De aceea, fluoroquinolonele trebuie folosite cu prudenţă (numai dacă sunt strict necesare) la copil, deoarece pot afecta (este adevărat, rareori) cartilagiile articulare. La glicopeptide (de exemplu, la vancomicină), se pot întâlni fenomene de ototoxicitate şi pierderea acuităţii auditive pentru sunetele înalte şi uneori chiar surditate permanentă. Teicoplanina (mai bine tolerată decât vancomicina) produce şi ea în 0,3% din cazuri efecte nefrotoxice. Chimioprevenţia şi chimioterapia antiretrovirală, administrată bolnavilor cu infecţie cu HIV, vizează milioane de pacienţi din întreaga lume. Efectele secundare şi adverse sunt importante. Astfel, în cazul terapiei AZT (zidovudină), depresia măduvei hematogene se întâlneşte în 45% dintre cazuri (fiind cel mai important şi grav efect advers), dintre care 24% pot dezvolta o anemie severă (11). Stavudina produce o neuropatie periferică, în 20% dintre cazuri, exanteme, artralgii, iar la 1% dintre bolnavi determină apariţia pancreatitei. Zalcitabina induce chiar şi mai frecvent (25-30% dintre cazuri) neuropatii periferice. Dintre inhibitorii de protează virală, sangvinovirul determină diaree, greaţă, dureri abdominale (28). Una dintre problemele majore ale utilizării antibioticelor este *dezvoltarea rezistenţei şi multiplurezistenţei* unor tulpini bacteriene şi, în mai mică măsură, a virusurilor şi fungilor. Acesta este un proces complex şi permanent care face parte din adaptarea microorganismelor la condiţiile, în schimbare, ale mediului lor de viaţă. Rezistenţa dobândită la antibiotice nu poate fi complet evitată, dar utilizarea corectă a arsenalului terapeutic limitează şi încetineşte, considerabil, apariţia acesteia. Câteva date sunt relevante pentru dimensiunile acestui fenomen. Dacă ne referim la un agent patogen, cum este *Streptococcus pneumoniae*, atunci se poate arăta că, încă din 1943, au apărut primele tulpini rezistente la sulfamide; în 1983, la tetraciclină, patru ani mai târziu apare rezistenţa la penicilina G şi eritromicină, iar în 1977 se izolează primele tulpini multirezistente; în 1991 se izolează şi tulpinile rezistente la cefalosporine (25).

În prezent, la toate antibioticele folosite în practica curentă au apărut tulpini bacteriene rezistente inclusiv la cefalosporinele de generaţia a IV-a (imipenema, glicopeptide, macrolide, azitromicina, claritromicina).

S-au sintetizat câteva grupuri noi de antibiotice faţă de care până în anul 2000 nu se semnalase nici o tulpină bacteriană care să fi dobândit rezistenţă. Dintre acestea menţionăm ketolidele (telitromicina) (4) şi oxazolidindionele (linezolidul) (19). Promiţătoare sunt şi unele noi glicopeptide cum este LY333328, de aproximativ 500 de ori mai activ faţă de enterococii rezistenţi la vancomicină (5). Apariţia primilor enterococi rezistenţi la glicopeptide (atât la vancomicină, cât şi la teicoplanină) (având un MIC>512 mg/l pentru vancomicină şi MIC>8 mg/l pentru teicoplanină) şi apoi şi a stafilococilor rezistenţi la aceste antibiotice reprezintă o altă problemă importantă, deoarece înainte de mijlocul anilor '80 se considera că, practic, orice infecţie severă

Tabelul IV
Rezistența *S. Pneumoniae*, în 1999, în diferite țări (după Doucet-Populare, Pean – 9)

Țara	Procentajul de tulpini *S. Pneumoniae* rezistente (%)	
	Penicilina G	*Eritromicina*
Franța – adulți	39	47
Franța – copii	51	65
Spania	47	35
Belgia	18	26
Hong Kong	80	82
SUA	41	33

cu germeni Gram-pozitiv poate fi tratată cu glicopeptide (33). Amploarea și importanța procesului de extindere rapidă a rezistenței dobândite a bacteriilor la multe antibiotice (chiar dintre cele mai recente) au făcut ca, în august 1989, la Nijmegen, în Olanda, experți din toate țările europene, precum și ai European Science Foundation și European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, să elaboreze Strategia Europeană pentru controlul rezistenței la antibiotice. Comitetul pentru știință și tehnologie al Camerei Lorzilor din Marea Britanie, în 1998, și comitetul creat de comisia Uniunii Europene pentru problema rezistenței bacteriene la antibiotice, în 1999, au atras atenția asupra gravității fenomenului și au elaborat și o serie de recomandări menite a-l limita.

Rezistența bacteriană la antibiotice, deși nu este egal repartizată geografic, este însă în creștere pretutindeni în lume (Tabelul IV).

În scopul reducerii ritmului de apariție a rezistenței bacteriene la antibiotice, F. Baque, în 2001 (3), a recomandat o strategie bazată pe: reducerea numărului de purtători de tulpini multirezistente prin vaccinare și prevenția transmiterii interumane a bacteriilor patogene și reducerea presiunii de selecție a tulpinilor rezistente exercitate de antibiotice, prin limitarea utilizării acestora cu o posologie și o durată de tratament adecvate cu administrare de vaccinuri și luarea în considerație a locului unde este localizată infecția și a particularităților farmacocinetice ale medicamentului.

O noțiune tot mai mult discutată în studiile de farmacoepidemiologie este aceea de *presiune de selecție*. Prin această expresie se înțeleg condițiile de mediu care favorizează apariția și apoi răspândirea tulpinilor bacteriene rezistente. Se admite că *presiunea de selecție exercitată de antibiotice este o condiție indispensabilă pentru apariția rezistenței dobândite a bacteriilor la antibiotice* (13). Modul în care se exercită presiunea de către antibiotice este prezentată în, 2001 în lucrările lui Guillemont (13) (Fig. 1).

Actualmente, în Europa și SUA, în medie între 40 și 50% dintre pneumococi sunt rezistenți la penicilina G, iar în Taiwan, Coreea de Sud și alte țări asiatice, rezistența a ajuns la 90%. Rezistența la macrolide este întâlnită la numeroase bacterii și au fost identificate genele care o codifică (*mef E și mef A*) în diverse tulpini de *S. Pyogenes*, *S. Pneumoniae* etc. Gena *erna* de rezistență la macrolide a fost identificată la *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* și la unele bacterii Gram-negativ. Aceste gene codifică pompe de eflux al moleculelor de antibiotic din celula bacteriană. Dezvoltarea rezistenței bacteriene a făcut ca macrolidele din prima generație, cum este eritromicina, să fie, în

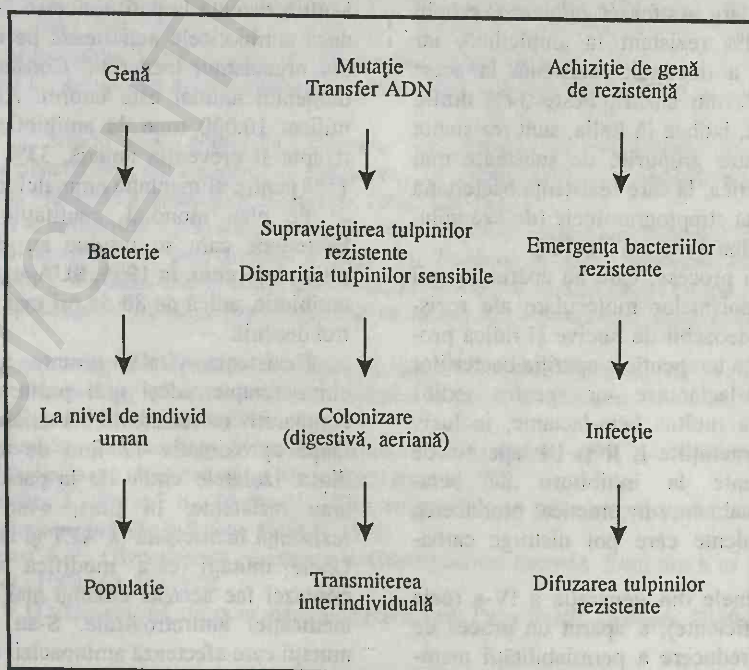


Fig.1. *Schema presiunii de selectare exercitată de antibiotice*
(după Guillemont – 13)

parte, înlocuite cu macrolide mai noi, dar mai simple, din a doua generaţie, cum sunt claritromicina şi azitromicina (34). Este acum semnalată creşterea procentajului tulpinilor bacteriene rezistente la macrolide. Astfel, în anul 2000, în Japonia, dintre pneumococii sensibili la penicilina G, 67% erau rezistenţi la macrolide. De asemenea, au apărut tulpini bacteriene simultan rezistente la macrolide şi licozamine (fapt favorizat de mecanismul comun de apariţie a rezistenţei legat de metilarea locului de fixare a antibioticului pe ribozomul bacterian).

Creşterea frecvenţei tulpinilor de *S. aureus* rezistent la meticilină, de bacilii Gram-negativ care produc beta-lactamaze cu spectru extins, de enterococi rezistenţi la un nivel înalt de gentamicină şi glicopeptide, de *Clostridium dificile* polirezistenţi conduce la *o scumpire* a terapiei antibacteriene, simultan cu creşterea riscului de eşec terapeutic (7). Între 20 şi 40% dintre tulpinile de *E.Coli* au devenit rezistente la aminopeniciline (9). Derivaţii nitroimidazolici sunt tot mai mult utilizaţi, dar în ultimii ani s-a semnalat o creştere a frecvenţei rezistenţei bacteriene şi la aceşti compuşi. Primul caz de rezistenţă a *Trichomonas vaginalis* la metronidazol a fost raportat în 1962, iar 18 ani mai târziu, a fost observată apariţia rezistenţei *Bacteroides fragilis* la acelaşi medicament. Apoi au apărut cazuri de rezistenţă a *Clostridium* la metronidazol, iar după 1987, la tinidazol (10, 17). Cercetările efectuate în ultimii ani, în România (24) au arătat că în 1996 sensibilitatea cocilor Gram-pozitiv la ampicilină era sub 50% din tulpini, *E.coli* 21%, *K.Pneumoniae* 17%, *Enterobacter*, 12%. În acelaşi an, numai 23% dintre tulpinile de stafilococ auriu şi 17% dintre cele de *Proteus* erau sensibile la asocierea amoxicilină cu acid clavulanic. Faţă de sulfamide, sensibilitatea *E.coli*, în ultimii 5 ani, a scăzut la doar 4%. Rezistenţa bacteriană la chinolone, chiar şi la cele mai noi, se dezvoltă rapid.

Multe bacterii patogene, frecvent implicate în diferite afecţiuni, au devenit rezistente la penicilinele de semisinteză, cu spectru larg. Astfel, *H. influenzae* este în proporţie de peste 30% rezistent la ampicilină, iar *Moraxella catarrhalis* a dobândit rezistenţă la acest antibiotic în peste 90% din cazuri. Peste 34% dintre tulpinile de stafilococic, izolate în Italia, sunt rezistente la oxacilină. Unul dintre grupurile de substanţe mai recent introduse în practică, la care rezistenţa bacteriană este redusă, îl reprezintă streptograminele (de exemplu, quinupristina/dalfopristina Synercid(R)) (18).

Se apreciază că trei procese, care au apărut în anii '90 în domeniul mecanismelor moleculare ale rezistenţei bacteriene, sunt deosebit de nocive şi ridică probleme dificile în practica terapeutică: apariţia bacteriilor producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins ($ESBL_S$), active asupra multor beta-lactame, inclusiv cefalosporinelor din generaţiile I, II şi III; apariţia de beta-lactamaze rezistente la inhibitorii de beta-lactamază, utilizaţi actualmente în practică; producerea de enzime zinc-dependente care pot distruge carbapenemele.

Faţă de cefalosporinele din generaţia a IV-a (cele mai noi şi cele mai eficiente), a apărut un proces de creştere a CMI şi de reducere a permiabilităţii membranare a unor enterobacterii faţă de aceste cefalosporine. Astfel, în 1993, 50% dintre *E.coli* implicate în infecţii severe produceau $ESBL_S$; în 1997, a fost observată prima tulpină de *Klebsiella pneunomie* rezistentă la imipenemă printr-un mecanism dublu: producere de ART-1 (beta-lactamază codată plasmidic) şi pierderea unor proteine membranare pe care se fixează antibioticul. O altă cauză a creşterii rezistenţei bacteriene la antibiotice este utilizarea incorectă a antibioticelor în practica chirurgicală. De aceea, cel puţin trei reguli esenţiale pentru a reduce riscul apariţiei rezistenţei bacteriene la antibiotice sunt necesare a fi respectate şi sunt frecvent invocate: *antibioprevenţia* trebuie, obligatoriu, administrată înaintea intervenţiei chirurgicale, să fie pe termen redus, dar să acopere complet durata intervenţiei; antibioticul utilizat trebuie să aibă un spectru care să includă speciile bacteriene care pot să provoace infecţii, precum şi cele care au produs infecţii preoperatorii; se vor prefera antibioticele care s-au folosit mai rar în terapia infecţiilor preoperatorii la acelaşi pacient sau în acelaşi serviciu.

În ultimul deceniu s-a observat o scădere a sensibilităţii multor fungi la acţiunea unor medicamente utilizate şi dobândirea rezistenţei, deşi mai lentă decât la bacterii, aproximativ 86% dintre infecţiile fungice sunt produse de *Candida* dintre care 50% de *Candida albicans* (28), la care a apărut rezistenţă atât la nistatin, cât şi la antifungicele azolice. *C. krusei* este rezistent la fluconazol ca şi *C. guillermondi* (implicat în 2-3% din cazurile de infecţie cu *Candida*). Pentru *C. Krusei* s-a remarcat şi o reducere a sensibilităţii la amfotericina B, în cazul *C. glabrata*, 15% dintre tulpinile izolate din sânge sunt rezistente la fluconazol (27). Există şi cazuri de aspergiloză rezistentă la azoli.

Dintre factorii implicaţi în dezvoltarea rezistenţei a tot mai multe bacterii, la un număr tot mai mare de antibiotice din clase diferite, J. Acar şi P. Courvalin (1), subliniază, pe lângă utilizarea neadecvată a medicamentelor antibacteriene, şi alţi doi factori: utilizarea unor antibiotice pentru tratarea sau ca suplimente nutriţionale în creşterea animalelor şi faptul că, deşi s-au sintetizat şi testat multe antibacteriene noi, apar foarte rar substanţe cu un mecanism de acţiune principal nou. Multirezistenţa la antibiotice se dezvoltă mult mai uşor dacă antibioticele acţionează pe aceeaşi structură ţintă din organismul bacterian. Consumul de antibiotice în domeniul animal este enorm. Astfel, în 1997, UE a utilizat 10.000 tone de antibiotic, dintre care 52% în terapia şi prevenţia umană, 33% în terapia animală şi 15% pentru alimentaţia animalelor de fermă (28).

Pe plan mondial, cantităţile de antibiotice antibacteriene care se produc au crescut spectaculos în ultimul deceniu. În 1998, SUA au produs 20.000 tone de antibiotic, adică de 80 de ori mai mult decât în urmă cu trei decenii.

Rezistenţa virală, urmare a chimioprevenţiei şi chimioterapiei, deşi mai puţin cunoscută şi studiată comparativ cu rezistenţa bacteriană, există şi se extinde. După aproximativ 12 luni de terapie cu AZT, 89% dintre izolatele virale de la pacienţii infectaţi cu HIV erau rezistente. În plus, s-au remarcat cazuri de rezistenţă încrucişată la AZT şi antivirale nucleozidice. Unele mutaţii care modifică structura reverstranscriptazei fac această enzimă mai rezistentă la acţiunea medicaţiei antiretrovirale. S-au identificat astfel de mutaţii care afectează aminoacizii 67, 70, 215 şi 219 din structura acestei enzime. A apărut rezistenţa virală şi faţă de inhibitorii nonnucleozidici ai transcriptazei inverse.

Unele protozoare, cum este *P. falciparum*, au dobândit rezistenţă şi multiplurezistenţă la chimioterapice, astfel că primele cazuri de rezistenţă la clorochin s-au observat în 1959, în Thailanda şi apoi în Columbia, iar în anii 1990, în Noua Guinee. Faptul este îngrijorător, pentru că această rezistenţă se diseminează neîncetat, iar clorochinul este cel mai folosit antimalaric din lume.

În ansamblul lor, efectele secundare ale prevenţiei şi terapiei medicamentoase a bolilor transmisibile constituie, pe lângă o problemă medicală, şi una de farmaco-economie.

Bibliografie

1. Acar J., Courvalin P.: La fin de l'âge d'or des antibiotiques; *La Recherche*, 1998, 314, 50-55.
2. ***, ASHP Guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting; *Am. J. Hosp. Pharm.*; 1989, 46, 336-337.
3. Baquero F.: Consommation d'antibiotique et résistance du pneumocoque: quelles stratégies adapter ?; *Lett. Infectiologie*, 2001, 16, suppl. 7, 29-30.
4. Bryskier A.: Ketolides-telithromicin, an example of a new class of antibacterial agents; *Clin. Microb. Infect.* , 2000, 6, 661-669.
5. Cooper R.D., Snyder N.J., Zweifel S.C. *et al.*: Reductive alkylation of glycopeptide antibiotics: synthesis and antibacterial activity; *J. Antibiotics*, 1966, 49, 575-581.
6. Dayer P., Kramer B., Schneider H.: La prescription des médicaments pendant la grosesse et chez la femme jeune. În: *Bases de la thérapeutique médicamenteuse;* Morant et Rujurner, Basel, 1990.
7. Descheemacker P., Chapelle S., Devriese L.: Comparison of glycopeptide-resistant Enterococci (GRE) and glycopeptide resistance genes from human and animal origin; *Antimicrob. Agent. Chemoter.*, 1999, 43, 2032-2037.
8. Diaconu E., Nechifor M.: *Antibiotice beta-lactamice*; Ed. Chimpres, Bucureşti, 1988.
9. Doucet-Populaire F., Pean Y.: Epidémiologie de la résistance; *Lett. Infectiol.* , 2000, 15, 443-445.
10. Edwards D.I.: Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms; *J. Antimicrob. Chemotherap.*, 1993, 31, 201-202.
11. Gould I.M.: Sterwardship of antibiotic use and resistance surveillance – the international scene; *J. Hospital Infect.*, 1999, 43, S213-S-260.
12. Gulick P.G.: Review of current therapy in human immunodeficiency viral infections; *J.A.O.A.*, 1988, 88, 998-1002.
13. Guillemont D.: Apport des études des pharmacoépidémiologie à la maîtrise des résistances bacterienès; *Lett. Infectiol.*, 2001, 16, suppl.7, 20-28.
14. Havlichek D.H. Jr.: Antiviral agents. În: *Human pharmacology*; T.M. Brody, J. Laner, K.P. Minneman (coord.), Mosby 3rd ed., St. Louis, Baltimore, Boston, 1998, 745-762.
15. Irl C., Hasford J.: A prospective cohort study for the investigation of drug utilization in pregnancy; *Pharmacoepidemiology Drug Safety*, 1998, 7, 180-181.
16. Leape L.L., Brenan T.A., Laird N.: The nature of adverse events in hospitalized patients; *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 337-384.
17. Listgarden M.A., Lau C.H., Young V.: Microbial composition and pattern of antibiotic resistance in subgingival microbial samples from patients with refractary periodontitis; *J. Periodontol.*, 1993, 64, 155-161.
18. Marchese A., Schito G.C.: The oxazolidindiones as a new family of antimicrobial agent; *Clin. Microb. Infect.*, 2001, 7, 66-74.
19. Marchese A.A, Debia E.A., Schito G.C.: *In vitro* activity of quinupristin/dalfopristin against selected bacterial pathogenes isolated in Italy; *Clin. Microbiol. Infect.*, 1999, 5, 488-495.
20. May J.R.: Adverse Drug Reactions and interactions. În: *Pharmacotherapy*, DiPiro J.T., Talbert R.L., Hayes P.E., Yee G.C. (coord.), 1993, 704-714.
21. Millet A.: Sommet antimicrobien à Copenhague; *La Recherche*, 1998, 314, 56-62.
22. Nechifor M., Diaconu E.: *Actualităţi în chimioterapia antibacterină*; sub red.: Nechifor M., Diaconu E., Ed. Timpul, Iaşi, 1999.
23. Ordeanu V., Paul F., Voicu V.A., Mihai I.I., Ordeanu A.: Cercetări de microbiogie clinică pentru actualizarea chimioterapiei antibacteriene. În: *Progrese şi perspective în chimioterapia antibacteriană*; sub red.: Nechifor M., Vlase C. Ed. Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 2001, 122-154.
24. Podani M.: Rezistenţa la antibiotice a pneumococului; *Terapeutică, farmacologie şi toxicologie clinică*, 2000, 4, 52-56.
25. Richmann D.D: Viral resistance to antiretroviral therapy. În: *Textbook of AIDS Medicine*; Broder S., Merigan T.C., Bolognesi D. (coord.), Williams and Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, Londra, 1994, 795-805.
26. Sing N.: Changing spectrum of invasive candididis and its terapeutic implications; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2001, 7, suppl. 2, 1-7.
27. Stroescu V.: *Bazele farmacologice ale practicii medicale*; Ediţia a VII-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 2001.
28. Struelens M.: The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections. Problems and possible solutions; *Br. Med. J.*, 1998, 317, 652-654.
29. Venulet J.: Epidemiological pharmacology. Pharmacoepidemiol.; *Drug Safety*, 1999, 8, 6060-6064.
30. WHO: *Requirements for adverse drug reactions reporting*; Geneva, 1975.
31. Wilson R.P.H., Hatcher J., Barton S., Walley T.: The association of some practice characteristics with antibiotic prescripting; *Pharmacoepid. Drug Safety*, 1999, 8, 15-21.
32. Woodward N., Johnson A.P.: Glycopeptide resistance in Gram-positive bacteria: from black to white to shades of grey; *J. Med. Microbiol.*, 1994, 40, 375-378.
33. Zhong P., Shortrige V.D.: The role of efflux in macrolide resistence; *Drug Resist. Updates*, 2000, 3, 325-329.

Capitolul X

Metode de evaluare statistică cu largă utilizare în epidemiologie

Georgeta Zanoschi, Maria Liliana Iliescu

Introducere

În epidemiologie, statistica se află între metodele principale şi se asociază frecvent cu celelalte în funcţie de teritoriu, timp, vârstă, sex, profesie, nivel de instruire, condiţii etnice etc. În acest sens, se utilizează datele pe care le oferă *statistica demografică şi statistica medico-sanitară.*

Cu studiul factorilor determinanţi sau favorizanţi ai apariţiei şi răspândirii bolilor se ocupă *statistica epidemiologică analitică*, aceasta apelând frecvent la *metodele statistico-matematice şi la biostatistică*, cea din urmă reprezentând aplicarea procedeelor statistico-matematice, a teoriei şi calculului probabilităţilor la studiul fenomenelor medico-biologice. Folosirea acestor metode obiective în studiul unor fenomene atât de diverse şi supuse variabilităţii cum sunt cele biologice s-a dovedit extrem de utilă în creşterea rigurozităţii ştiinţifice a investigaţiilor epidemiologice. Biostatistica elaborează şi utilizează metodele matematice de sistematizare, prelucrare şi interpretare a fenomenelor medicale populaţionale în cercetare şi practică. Studiul epidemiologic al bolilor sau altor fenomene cu efect nociv asupra sănătăţii omului, cu etiologie plurifactorială şi caracter populaţional, nu este de conceput fără utilizarea unor metode obiective, cantitative, pe care ni le pune la dispoziţie statistica matematică, sanitară şi demografică. În studiile epidemiologice se apelează frecvent la metode şi modele matematice, la tehnici de control şi analiză informaţională. Pentru a construi însă modele matematice veridice, trebuie investigaţi, cunoscuţi şi coordonaţi un mare număr de parametri: biologici, medicali, socio-culturali, economici, psihologici, politici, etici ş.a. *Statistica epidemiologică*, domeniu modern al medicinei preventive, îşi propune să descifreze relaţiile cauzale dintre boală şi mediul ambiant, omul fiind expus la o gamă variată de factori nocivi, de etiologie multiplă (biologici, chimici, fizici, stresul). Unii dintre ei au acţiune asimptomatică. Din această cauză, grupul de bolnavi cunoscuţi şi trataţi constituie o expresie aproximativă, puţin reprezentativă pentru starea de sănătate a populaţiei. Ca ramură nouă a statisticii medicale, *statistica epidemiologică* a rezultat din adaptarea la nevoile investigaţiei epidemiologice a diferitelor metode şi tehnici statistico-matematice ale biostatisticii. Statistica epidemiologică oferă epidemiologiei substratul metodologic necesar studiului distribuţiei bolilor şi al factorilor care determină repartiţia acestora în colectivităţile umane. Cu studiul distribuţiei bolilor se ocupă *statistica epidemiologică descriptivă*, care studiază starea de sănătate a populaţiei în funcţie de teritoriu, timp şi vârstă.

Indicatori utilizaţi în măsurarea morbidităţii. *Rata de incidenţă.* Incidenţa este fenomenul de masă care măsoară frecvenţa cu care apar cazurile noi de îmbolnăvire într-o populaţie definită, în perioada de observare. Rata incidenţei include noţiunea de „timp" (zile, luni, ani). Incidenţa se exprimă în patru moduri: incidenţa anuală; densitatea incidenţei; incidenţa cumulativă; rata de atac a incidenţei.

Incidenţa anuală se calculează după formula:

$$\text{Incidenţa anuală} = \frac{\text{Nr. cazuri noi de boală în perioada observată}}{\text{Populaţia cu risc (sau } \overline{P}\text{)}} \times 10^n$$

Densitatea incidenţei indică viteza de răspândire a unei boli în populaţie şi se calculează după formula:

$$\text{Densitatea incidenţei} = \frac{\text{Nr. cazuri noi boală din perioada observată}}{\text{Nr. persoane-ani expunere (observare)}} \times 10^n$$

Incidenţa cumulativă este similară cu „riscul de deces", include o perioadă de observaţie de ani de zile sau pe durata de viaţă a pacientului şi se calculează după formula:

$$\text{Incidenţa cumulativă} = \frac{\text{Nr. cazuri noi boală din perioada specificată}}{\text{Nr. persoane fără boală din populaţia cu risc la începutul studiului}} \times 10^n$$

Rata „de atac" a incidenţei. Acest indicator este utilizat în cazul expunerii populaţiei pe o perioadă limitată de timp (epidemie, boli cu perioadă de incubaţie scurtă, cum ar fi intoxicaţiile alimentare). Numitorul indicatorului este reprezentat de populaţia expusă sau, mai exact, număr persoane-ani expunere şi se calculează după formula:

$$\text{Rata „de atac" a incidenței} = \frac{\text{Nr. evenimente/episoade din perioada de observare}}{\text{Populația cu risc/persoane-ani expunere}} \times 10^n$$

Prevalența bolii reprezintă numărul total de cazuri (noi și vechi) existente în populația definită la un moment dat (*prevalența de moment)* sau într-o perioadă de timp *(prevalența de perioadă)*. Datele se obțin din anchetele medicale (de prevalență).

$$\text{Prevelența de moment} = \frac{\text{Nr. total cazuri (noi+vechi) existente în momentul studiului}}{\text{Total populație examinată în acel moment}} \times 10^n$$

$$\text{Prevalența de perioadă} = \frac{\text{Total cazuri (noi+vechi) dintr-o perioadă de timp}}{\text{Total populație din perioada considerată}} \times 10^n$$

Prevalența este un bun indicator al descrierii bolilor cronice, relevă ponderea (povara) bolii în populație și este utilizată în: evaluarea nevoilor de îngrijiri, planificarea serviciilor de sănătate și elaborarea programelor de sănătate. Prevalența variază în funcție de incidența și durata bolii (ecuație clasică în epidemiologie) și poate fi exprimată: Prevalența = Incidența x Durata bolii.

Rata cazurilor de fatalitate exprimă severitatea, adică proporția deceselor prin boala „X" care apar în grupul bolnavilor cu boala respectivă, într-o perioadă de timp specificată. Se calculează după formula:

$$\text{Rata cazurilor de fatalitate} = \frac{\text{Nr. decese prin boala „X" din perioada studiată}}{\text{Nr. cazuri prin boala „X" din perioada considerată}} \times 100$$

Morbiditatea spitalizată studiază frecvența bolii în condiții de spitalizare. Acest indicator completează studiul morbidității într-o populație și utilizează ca indicator de structură: nr. de bolnavi cu boala „X" x 100/total persoane internate și nr. zile de spitalizare prin boala „X" x 100/ total zile de spitalizare.

Morbiditatea individuală. Unitatea de observație este persoana bolnavă, care prezintă una sau mai multe boli. Datele se obțin prin anchete medicale și se calculează indicatori de structură.

Asociația epidemiologică dintre factorul de risc (sau de protecție) și boală. Dovedirea ei permite intervenția pentru înlăturarea sau reducerea acțiunii factorilor de risc asupra populației, promovarea factorilor de protecție și/sau creșterea rezistenței specifice sau nespecifice a populației.

Eșantionarea epidemiologică. Deoarece studiile epidemiologice se efectuează, în mod obișnuit, pe eșantioane extrase din populația cercetată, populația globală fiind foarte rar accesibilă, se impune utilizarea procedeelor de generalizare la populații mari a concluziilor obținute în studiile pe eșantioane.

Tipurile de investigație epidemiologică și statistică sunt: descriptive, analitice, experimentale și operaționale.

Studiile descriptive pun în evidență variațiile distribuției bolilor și ale factorilor de risc în populație, în funcție de caracteristicile de persoană, de spațiu și timp, servind la elaborarea unor ipoteze privind asociația factorilor de risc/protecție și efectul acestora (boală sau deces), fără însă a putea să verifice aceste ipoteze.

Studiile analitice verifică, prin studii populaționale, asociația factorilor de risc sau a factorilor de protecție cu sănătatea sau boala la nivelul indivizilor, deci în mod analitic. În acest scop se utilizează studiile de cohortă și cele caz-martor.

Studiile experimentale și operaționale controlează în mod direct o ipoteză elaborată descriptiv și verificată analitic, factorul de risc sau de protecție fiind administrat de către cercetător. Asemenea studii prezintă anumite limite deontologice, etice sau chiar penale. Mai frecvent, acest tip de studiu se utilizează pentru evaluarea eficacității vaccinurilor a unor noi medicamente, conduite terapeutice, forme de asistență medicală și controlul unor boli cu largă răspândire. Pentru acest tip de studiu se folosesc și termenii de „studii operaționale" și de „intervenție".

Indicatori socio-demografici

Raportul de dependență este reprezentat de (populația 0-14 ani + populația de 65 ani și peste) x 100/(populația de 15-64 ani).

Piramida vârstelor este reprezentarea grafică a distribuției populației pe sex și grupuri de vârstă.

Rata brută de natalitate reprezintă (nr. de născuți vii înregistrați în cursul unui an) x1000/(nr. de locuitori la mijlocul anului – 1 iulie).

Rata generală a fertilității se calculează după formula: (nr. născuți vii înregistrați în cursul unui an) x 1000/(nr. femei de vârstă fertilă 15-49 ani).

Rata specifică a fertilității se prezintă în formula: (nr. născuți vii din mame de vârstă „X" ani înregistrați în decursul anului) x 1000/(nr. femei în vârstă de „X" ani existente la mijlocul anului).

Indicele brut de reproducere reprezintă numărul mediu de descendenți de sex feminin pe care l-ar naște o generație ipotetică de 1000 femei de vârstă fertilă în perioada 15-49 ani, dacă aceasta ar fi supusă acțiunii unui model dat de fertilitate și mortalitate specifică pe grupe de vârstă (modelele anului de referință). Dacă indicele de reproducere este echiunitar, populația va rămâne *staționară* din punct de vedere numeric; un indice cu o valoare supraunitară demonstrează posibilități de *creștere numerică* (reproducere lărgită); un

indice cu valori subunitare semnifică o tendință de *descreștere* (reproducere îngustă).

Rata fecundității este dată de (nr. de sarcini înregistrate în decursul unui an) x 1000/(nr. de femei 15-49 ani existent la mijlocul anului).

Indicele de mortalitate se calculează: (nr. de născuți morți înregistrați în cursul unui an) x 1000/(nr. de născuți vii înregistrați în cursul unui an) sau (nr. de născuți morți înregistrați în cursul unui an) x 1000/(nr. de născuți vii + nr. de născuți morți înregistrați în cursul unui an).

Rata brută de mortalitate este redată în formula: (nr. decese înregistrate în cursul unui an) x 1000/(nr. locuitori existent la mijlocului anului considerat).

Rata de mortalitate pentru o cauză este exprimată astfel: (nr. decese de o cauză înregistrat în cursul unui an) x 100.000/(nr. locuitori existent la mijlocul anului).

Letalitatea reprezintă ponderea evenimentelor (deceselor) grupate după un anumit criteriu (sex, vârstă, mediu de reședință, cauză de deces) din numărul total de evenimente (decese).

Fatalitatea specifică înseamnă: (nr. decese prin boala „X" înregistrat într-o perioadă de timp) x100/(nr. bolnavi cu boala „X" din perioada respectivă).

Speranța de viață la naștere calculează numărul mediu de ani pe care o persoană speră să îi trăiască în condițiile caracteristicilor modelului de mortalitate pe grupuri de vârstă a populației din care provine persoana, pentru un anumit an. Este un indicator sintetic de măsurare a stării de sănătate a populației, puternic dependent de dezvoltarea socioeconomică a unei societăți. Este influențat de mortalitatea infantilă, mortalitatea juvenilă și a populației adulte de până la 65 ani, ca efect al cumulului unui complex de factori negativi (PIB/locuitor scăzut, bugetul redus alocat sănătății, stilul de viață defavorabil, stresul, presiunea morală, insatisfacțiile profesionale etc.).

Starea de sănătate a unei populații este determinată de următoarele grupuri de factori care influențează morbiditatea și mortalitatea populației: *comportamentul populației* (în proporție de 40%); *mediul de viață al populației* (20%); *factori biologici-ereditari, familiali, personali* (30%); *serviciile de sănătate* (10%).

Speranța de viață în România continuă să scadă, în ultimii ani situându-se în jurul valorii de 69 ani, mult sub cea prognozată de OMS (75 ani).

Mortalitatea evitabilă reprezintă un indicator al calității asistenței medicale, bazat pe o selecție a cauzelor de deces, strâns legată de intervenția serviciilor de sănătate. Mortalitatea evitabilă poate fi un indicator sensibil al sănătății, al eficacității sistemului de sănătate dintr-o țară, un mijloc de stabilire și comparare a diferențelor de eficacitate sau calitate a diferitelor sisteme de îngrijiri de sănătate și o importantă sursă de ipoteze explicative care se cer verificate. S-a stabilit că mortalitatea pentru anumite grupuri de vârstă depinde de intervențiile medicale. Ratele de deces pentru aceste cauze și pentru grupurile de vârstă specificate ar putea fi utilizate ca indicatori ai calității vieții. Aceste decese ar fi complet evitate dacă măsurile de tratament și de prevenire sunt aplicate corect și la timp.

Speranța de viață fără decese evitabile este un indicator nou care poate fi folosit pentru evaluarea managementului sanitar la nivel teritorial. În același timp, el pune în valoare importanța pe care o poate avea prevenția față de/sau împreună cu acordarea de îngrijiri medicale propriu-zise. Acest indicator se poate utiliza și pentru stabilirea criteriilor privind distribuția resurselor de sănătate la nivel teritorial sau pentru identificarea zonelor în care există „rezerve" pentru a reduce mortalitatea. Astfel de studii favorizează elaborarea de programe de intervenție la nivel populațional, dar și cu adresabilitate spre grupurile care au avut neșansa să se nască și să trăiască în teritorii cu o pondere crescută a factorilor de risc.

Anii potențiali de viață pierduți prin decese premature reprezintă un indicator al numărului de ani pe care un individ decedat înainte de vârsta de „X" ani (60-65 ani) nu i-a trăit.

Rata de mortalitate infantilă reprezintă: (nr. decese 0-1 an înregistrate într-un an calendaristic) x 1000/(nr. născuți vii înregistrați în anul respectiv).

Rata de mortalitate neonatală se calculează: (nr. decese 0-27 zile înregistrate în cursul unui an) x 1000/(nr. născuți vii înregistrați în anul respectiv).

Rata de mortalitate neonatală precoce este redată în formula: (nr. decese 0-6 zile înregistrate în cursul unui an) x 1000/(nr. născuți vii înregistrați în anul respectiv).

Rata de mortalitate neonatală tardivă înseamnă: (nr. decese 7-27 zile înregistrate în cursul unui an) x 1000/(nr. născuți vii înregistrați în anul respectiv).

Rata de mortalitate postneonatală reprezintă: (nr. decese 28 zile-1 an înregistrate în cursul unui an) x 1000/(nr. născuți vii înregistrați în anul respectiv).

Rata de mortalitate perinatală se calculează: (nr. de morți fetale tardive sau născuți morți + nr. decese neonatale precoce 0-6 zile înregistrate în cursul unui an) x 1000/ nr. născuți (vii + morți) înregistrați în anul respectiv.

Rata de mortalitate maternă rezultă din formula: (nr. decese prin complicațiile sarcinii, nașterii și lehuziei înregistrate în cursul unui an) x 1000/(nr. născuți vii înregistrați în anul respectiv). *Sporul natural al populației* reprezintă (nr. de născuți vii – nr. decese înregistrate în cursul unui an) x 1000/(nr. locuitori la mijlocul anului).

Rata de creștere demografică este redată în formula: (nr. născuți vii – nr. decese) + nr. de imigranți.

Raportul standardizat al mortalității poate fi calculat: nr. decese observate x 100/ nr. decese așteptate în condițiile unui model standard de mortalitate specifică.

Structura cazurilor noi și vechi de boală depistate în funcție de sex, vârstă, mediu, boală, categorie profesională se evaluează după formulele: nr. cazuri noi și vechi depistate la sexul masculin x 100/ nr. cazuri noi și vechi depistate; nr. cazuri noi și vechi depistate la vârsta „X" x 100/ nr. cazuri noi și vechi depistate; nr. cazuri noi și vechi de o anumită boală depistate x 100/nr. cazuri noi și vechi depistate.

Frecvența concediilor medicale înseamnă nr. concedii medicale inițiale x 100/nr. mediu scriptic personal angajat.

Durata medie a concediilor medicale se calculează: nr. zile de concediu medical/ nr. concedii medicale inițiale.

Absenteismul medical reprezintă nr. zile de concediu medical x 100/ nr. mediu scriptic personal angajat/ nr. zile lucrătoare.

Frecvența spitalizării înseamnă: (nr. de bolnavi aflați în spital la începutul perioadei de referință +

nr. bolnavi nou spitalizaţi în perioada respectivă) x 1000/(nr. mediu de locuitori).

Durata medie de spitalizare se calculează după formula: (nr. zile contabile de spitalizare)/(nr. bolnavi externaţi + nr. bolnavi aflaţi în spital la 31 decembrie).

Rulajul bolnavilor pe un pat de spital pe an se poate afla luând în calcul: nr. bolnavilor aflaţi + intraţi/nr. mediu de paturi sau indicele de utilizare a paturilor/durata medie de spitalizare.

Mortalitatea spitalicească rezultă din formula: nr. decese în spital x 100/nr. bolnavi externaţi.

Asistenţa la naştere se calculează: nr. naşteri asistate (de medic/cadru mediu) x 100/nr. total naşteri.

Naşterile în instituţii sanitare reprezintă un indicator calculat astfel: nr. naşteri în instituţii (maternitate/casă de naşteri) x 100/nr. total naşteri.

Depistarea bolilor transmisibile – indicator care se referă la: nr. zilelor de la îmbolnăvire până la depistare/ nr. cazurilor noi de boală transmisibilă.

Izolarea bolilor transmisibile înseamnă: nr. zile de la depistare până la izolare/ nr. cazurilor noi de boală transmisibilă cu izolare obligatorie.

Identificarea contacţilor: nr. contacţi identificaţi x 100/ nr. total contacţi declaraţi.

Analiza cost-eficacitate este reprezentată de studiul a două sau mai multe variante de program, care au ca scop atingerea unor obiective precise, cu termene precise (raportează costurile serviciilor la eficacitatea acestora măsurată în termeni de eveniment) (ani de supravieţuire, grad de recuperare).

Analiza cost-beneficiu este un indicator care compară intervenţiile din domenii diferite ale serviciilor medicale exprimate în costuri şi rezultate – echivalentul unor sume de bani.

Analiza cost-utilitate măsoară rezultatele serviciilor medicale ca utilitate-ani de viaţă câştigaţi, ponderându-i pe aceştia cu un indicator care reprezintă valorizarea subiectivă a respectivilor ani la nivel social. Valorizarea ia în considerare vârsta la care aceşti ani se adaugă vieţii, precum şi nivelul de recuperare funcţională a individului care beneficiază de un anumit serviciu medical. Aceşti ani de viaţă ajustaţi calitativ (QALY), raportaţi la costurile serviciilor care îi produc, permit compararea între diferite servicii medicale din punctul de vedere al eficienţei economice.

Analiza echităţii în finanţarea serviciilor publice de sănătate studiază relaţia între capacitatea de a plăti a cetăţenilor individuali şi nivelul cu care aceştia participă la finanţarea serviciilor publice de sănătate. Se descriu astfel diferiţi indici de progresivitate a taxelor care variază de la o ţară la alta, reprezentând grade de echitate în finanţarea serviciilor de sănătate.

Calitate şi costuri în serviciile de sănătate. Calitatea serviciilor şi actelor medicale este o noţiune complexă constituită din numeroase caracteristici ţinând în principal de nivelul tehnic al serviciului şi volumul cerinţelor pacienţilor, precum şi de rezultatul obţinut şi măsurat cu aportul conceptelor de *eficacitate* şi *eficienţă*. Pentru îmbunătăţirea serviciilor de sănătate, este necesară: identificarea problemelor de sănătate; clasificarea, ierarhizarea şi stabilirea priorităţilor; identificarea obiectivelor concrete; determinarea activităţilor pentru atingerea obiectivelor; stabilirea resurselor necesare; evaluarea utilizării resurselor, a desfăşurării activităţilor şi a rezultatelor. Pentru asigurarea calităţii serviciilor de sănătate şi în scopul realizării unei performanţe, se va ţine cont de: *prioritate*, adică alegerea serviciilor accesibile pentru fiecare dintre îngrijirile de bază; *raţionalizare*, care reprezintă stabilirea îngrijirilor medicale şi căror categorii de persoane li se adresează (copii, gravide, vârstnici); tipul de îngrijire preventivă/curativă; *tehnologie*, adică precizarea unui nomenclator de afecţiuni şi aparatură adecvată, şi *pertinenţa*, adică servicii necesare populaţiei care să dea rezultate şi să aibă un preţ rezonabil.

Evaluarea economică în sectorul sanitar prezintă mai multe aspecte: minimalizarea costurilor prin identificarea celor mai puţin costisitoare strategii pentru efectuarea unui serviciu; analiza cost-eficacitate compară strategiile care diferă prin costuri şi prin efecte, indicatorul utilizat fiind reprezentat de numărul de ani de viaţă salvaţi, dar ajustaţi cu calitatea vieţii (acest indicator de activitate medicală se poate exprima şi în unităţi monetare pe ani de viaţă salvaţi); analiza cost-beneficiu, care se exprimă numai în unităţi monetare, fiind utilă în calculul beneficiului net pe care îl are colectivitatea în scopul folosirii unei tehnologii.

Costurile şi serviciile de sănătate. Producţia de bunuri sau servicii, indiferent că are loc într-o unitate cu profit sau nonprofit, este legată de costuri şi preţuri. Creşterea cheltuielilor pentru sănătate a ridicat problema controlului acestora folosindu-se diferite metode privind bugetul spitalelor, cererea şi oferta de servicii, cota pentru cumpărarea de echipament, numărul de personal în sistem, stabilirea priorităţilor etc. În economia de piaţă, spitalul, ca unitate sanitară cu consumul cel mai mare de resurse, pentru a exista, trebuie să ţină cont de: constrângerile care se exercită asupra funcţiei de producţie; cererea care determină maximum de venituri ca urmare a vânzării unor cantităţi diferite de produse sau de servicii şi costurile aprovizionării cu resursele care servesc ca intrări în producţie. Spitalul fiind furnizorul cel mai scump de îngrijiri medicale, plata se realizează în funcţie de: buget anual, sistemul de plată a prestaţiilor pentru serviciile acordate, de plată pe ziua de spitalizare şi pe diagnostic. Pentru asigurarea unei calităţi acceptabile a serviciilor sanitare şi a eficienţei lor, nu s-au găsit soluţii ideale, dar acestea rămân dependente de alocarea de resurse spre serviciile al căror randament este ridicat şi spre teritoriile şi grupurile sociale defavorizate, raţionalizarea îngrijirilor prin limitarea ofertei medicale, care induce şi creează cereri nejustificate de servicii, dezvoltarea şi restructurarea sistemului public în asistenţa medicală, încurajarea sistemului privat în cadrul unor reglementări stabilite de Ministerul Sănătăţii şi Familiei şi ameliorarea, în continuare, a sistemului de „asigurări pentru sănătate", astfel încât deciziile să se bazeze pe solidaritate socială.

Bibliografie

1. Donaldson Cam., Shackley Phil.: Economic evaluation. În: *Oxford Textbook of Public Health*; ediţia a III-a., vol.II, Oxford Medical Publications, 1997, 849-873.
2. Duda R.C.: *Sănătate publică şi management*; Ed. Moldotip, Iaşi, 1996, 69-93.

3. Enăchescu D., Marcu Gr.M.: *Sănătate publică şi management sanitar*; Ed. All, Bucureşti, 1995.
4. Havriliuc C.A., Vitcu L.: *Sănătate publică şi management, metode epidemiologice*; Ed. U.M.F. Iaşi, 1995, 19-32, 99-106.
5. Ionescu Tr.: Productivitate, calitate, costuri în serviciile de sănătate; *Viaţa Med.*, Bucureşti, 2001, 47/23.
6. Ionescu Tr.: Productivitate, calitate, costuri în serviciile de sănătate; *Viaţa Med.*, Bucureşti, 2001, 48/30.
7. Ivan A., Ionescu Tr., Duda C.R.: *Epidemiologia generală*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1980, 151-180.
8. Marcu Gr.M.: *Sănătate publică şi management I. Metode şi practici*; Ed. Risoprint, Cluj-Napoca, 2000.
9. Mincă G.D.: *Sănătate publică şi management, II, Suport metodologic*; Ed. Risoprint, Cluj-Napoca, 2000.
10. Mureşan P.: *Sistemul de asistenţă medicală spitalizată în funcţie de grupele de diagnostic. Experimentul din România al sistemului D.R.G'S din SUA*; Centrul de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală, Bucureşti, 1997.
11. Pop O., Nistor F.: *Epidemiologia generală*; Ed. Helicon, Timişoara, 1996.
12. Pressat R.: *Analiza demografică*; Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, 1974.
13. Spira A., Joras M.: Les biostatiques ont favorisé l'essor de l'épidémiologie; *Inform. Méd.*, 1991, 4811, 120-121.
14. Suchindran C.M., Koo Helen P.: *Demography and Public Health.* În: Oxford Texbook of Public Health; ediţia a III-a, vol. II, Oxford Medical Publications, 1997, 829-849.
15. Trebici V.: *Demografia*; Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1979.
16. Ursoniu S.: *Management sanitar*; Editura de Vest, Timişoara, 2000.
17. Walter S.D.: Methods of reporting statistical results from medical research studies; *Amer. J. Epidemiol.*, 1995, 141, 10, 896-906.

Partea a II-a

EPIDEMIOLOGIE SPECIALĂ

Capitolul XI

Boli determinate de virusuri

Gripa

Aurel Ivan

Date generale

Infecţiile cauzate de virusurile gripei ocupă un loc dominant în patologia infecţioasă, urmare a unor valori de morbiditate deosebit de crescute, a complicaţiilor, a excesului de mortalitate şi a implicaţiilor socio-economice (3, 5, 6, 24, 28) (Fig. 1).

Gripa este un model de maladie reemergentă, în general, autolimitantă, care nu cunoaşte graniţe geografice, demografice sau socioeconomice, având un indice ridicat de contagiozitate (63, 69, 70). Gripa constituie un risc permanent pentru populaţia generală, iar acesta poate fi sever în cazul persoanelor cu variate stări morbide, preexistente (26, 60) (Fig. 2). Anual, gripa produce pierderi economice ridicate din pricina absenteismului costurilor din sistemul asigurărilor pentru sănătate, realizării vaccinoprevenţiei, perturbărilor în activităţile socioeconomice. Astfel, în SUA, în sezonul epidemic 1997-1998, pierderile cauzate de gripă au depăşit 11 miliarde dolari, iar în Franţa, numai pentru concediile medicale s-au plătit în aceeaşi perioadă peste 1 miliard de franci (15, 38, 61). În sezonul epidemic 1999-2000, gripa a determinat, în SUA, 80 milioane de îmbolnăviri, cu aproximativ 25.000 decese şi cheltuieli evaluate la peste 10 miliarde de dolari. În România, gripa, în 1998-1999, a impus cheltuieli de peste 150 miliarde lei, dintre care 12 miliarde pentru vaccinoprevenţie şi peste 56 miliarde lei pentru tratamentul complicaţiilor cauzate de această maladie (Tabelul I).

Deşi este una dintre cele mai studiate boli transmisibile, gripa este şi astăzi greu de controlat şi continuă să aibă multe aspecte insuficient clarificate care atrag după sine controverse şi necesită continuarea eforturilor de cercetare şi operaţionale. În Europa, descrieri complete epidemiologice şi clinice au realizat Hirsch, în 1173, Domenico Bouoni Seneca, în 1387, şi Pasquer, în 1403. De-a lungul vremurilor, pentru gripă s-au atribuit denumiri ca: febră catarală, nazofaringită acută, influenza epidemică. Pe teritoriul de astăzi al României, gripa s-a denumit rahna sau troahnă. În secolul al XVIII-lea, severitatea unor manifestări epidemice a determinat denumirea de „pétite peste" pentru ca, treptat, să se folosească termenul de gripă, cu originea în „grippe" (în franceză: a ataca, a cuprinde) şi influenza (pentru aglofoni), provenind din „influere", „influenzae" în latină (a curge, a pătrunde). În Antichitate, gripa a fost semnalată în scrierile lui Hipocrat (412 î.H.) pentru ca în Europa să fie menţionată începând cu secolul al II-lea. În România, din anul 1930 gripa are raportare obligatorie. Adesea, gripa, prin epidemie şi pandemiile pe care le-a determinat, a fost descrisă alături de variolă, pestă şi holeră.

În istoria atât de bogată a gripei, sunt descrise, epidemiologic şi clinic, peste 31 de pandemii. Între cele pentru care procesul epidemiologic a fost analizat la niveluri apropiate acelora din epoca modernă, amintim pandemiile din anii: 1403, 1530, 1580, 1782, 1833-34 (când este semnalată şi afectarea populaţiei din Moldova, cu deosebire din oraşul Iaşi), 1850, 1889-90, 1918-19, 1957-59 şi 1968 (24, 47, 48). În 1847, William Farr din Londra a introdus noţiunea de „exces al mortalităţii" pentru evaluarea severităţii manifestării procesului epidemiologic al gripei, indicator utilizat şi astăzi, alături de cel al „excesului spitalizării" (15, 25).

Deşi gripa a fost semnalată din Antichitate şi studiată multidisciplinar, de-a lungul secolelor, agenţii etiologici au fost izolaţi mult mai târziu. Astfel, virusul gripei A a fost izolat de W. Smith *et al.* în 1933 (37), al gripei B, de T. Jr. Francis *et al.*, în 1936 (13) şi al gripei C, de R.M. Taylor *et al.*, în 1950 (18, 41). Diagnosticul, prevenţia şi terapia gripei cunosc un salt istoric când se reuşeşte cultivarea virusurilor pe ouă de găină embrionate, în 1936-1940; evidenţierea fenomenului de hemaglutinare, în 1941; descoperirea culturilor celulare, în 1950, an în care se prepară primele vaccinuri, pentru ca în 1966 să fie descoperite antiviralele de sinteză chimică (4, 18, 24).

Tabelul I

Evaluarea incapacităţii temporare de muncă prin gripă şi afecţiuni acute comune ale aparatului respirator, comparativ cu alte 6 cauze, în România, în anul 1999 (după CCSSDM-MSF)

Cauze	% din total
Gripa şi alte afecţiuni acute ale aparatului respirator	16,5
Accidente	13,4
Boli ale aparatului digestiv	11,7
Boli cardiovasculare	7,8
Boli genito-urinare	5,2
Tulburări mentale şi nervoase	5,8
Tumori	1,8

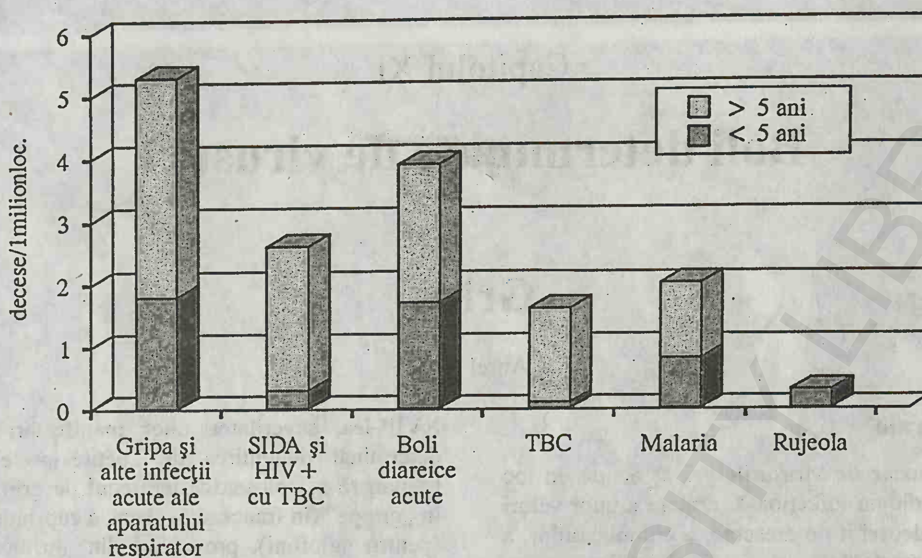


Fig.1. *Cauzele principale de deces prin boli transmisibile, la nivel mondial, în anul 2000*

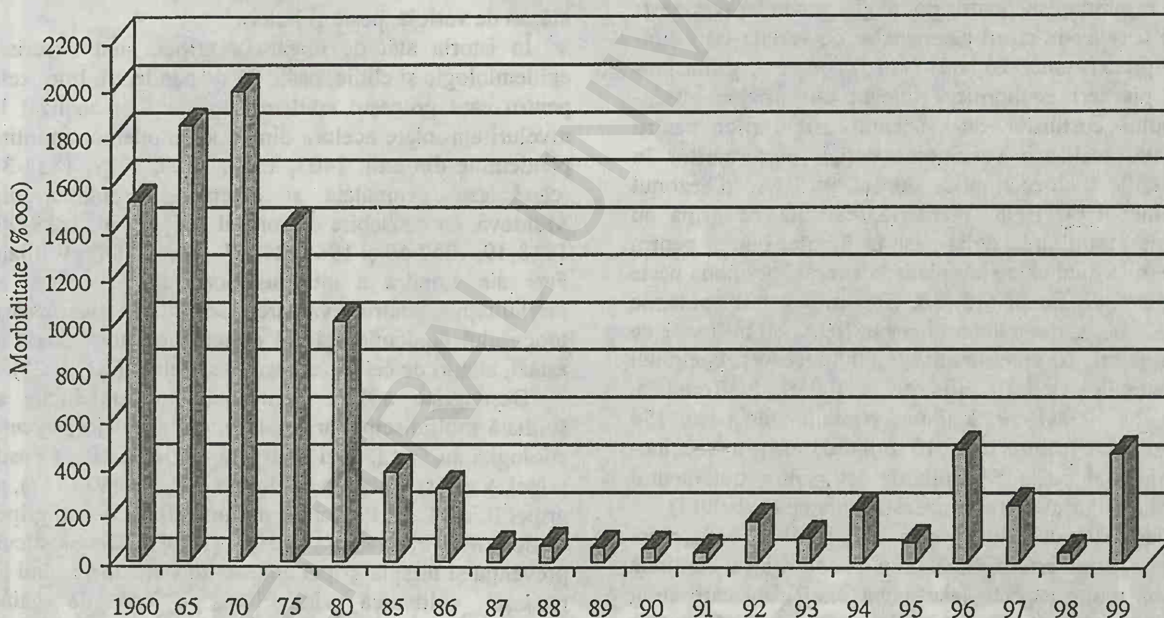


Fig. 2. *Evoluţia cazurilor de gripă, raportate în România, în perioada 1960-1999 (după CCSSDM-MS)*

Gripa, îndeosebi cea de tip A, a determinat, de-a lungul vremurilor, numeroase epidemii în intervalele interpandemice, interesând populația din cele mai variate arii geografice, marcând, anual, sezoane epidemice. Această maladie dovedindu-se a fi una dintre bolile transmisibile cu un ridicat potențial de reemergență, cu risc de dezorganizare a activităților socioeconomice şi inducând importante pierderi economice (1, 50, 57) (Fig. 3, 4).

În România, mai ales după pandemia din 1957-1958, cercetările, cu larg interes teoretic şi practic, epidemiologice, virologice şi clinice au cunoscut o dezvoltare deosebită, situând gripa între problemele majore de sănătate populațională (9, 42, 44, 45, 51, 53, 58, 49).

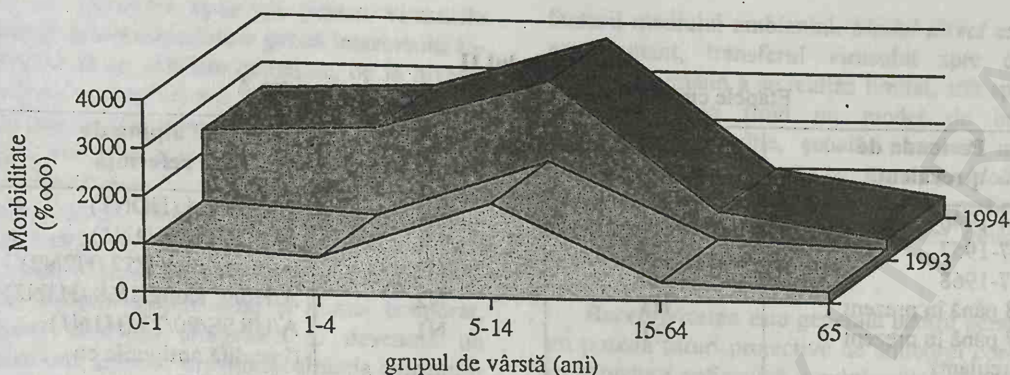


Fig 3. *Repartiţia cazurilor de gripă, după grupa de vârstă a bolnavilor, înregistrate în sezonul epidemic 1993-1994 în Municipiul Iaşi*

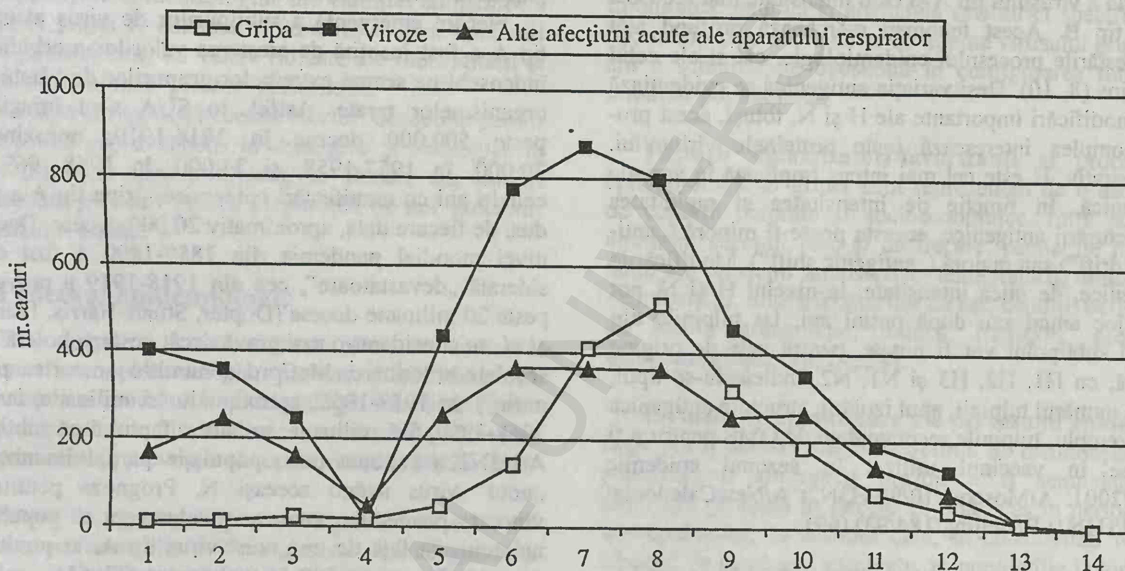


Fig.4. *Incidenţa săptămânală a cazurilor de gripă, viroze şi alte afecţiuni acute ale aparatului respirator, înregistrate în sezonul epidemic 1993-1994 în Municipiul Iaşi*

Agentul etiologic

Virusurile gripei aparţin familiei *Orthomyxoviridae*, în care sunt incluse genurile cărora aparţin virusul tip A şi tip B. Virusul C reprezintă, probabil, un alt gen, iar ca manifestări epidemiologice şi clinice este asociat virusurilor ce pot produce variate afecţiuni acute ale aparatului respirator (29). Rezistenţa virusurilor gripei este relativ scăzută, decontaminarea se poate realiza, astfel, prin aerisire şi igienizare comună, fără utilizarea decontaminanţilor chimici. Totuşi, trebuie apreciată posibilitatea ca virusurile gripei aflate în picăturile septice să poată fi diseminate în mediul ambiental, unde pot supravieţui în condiţii de umiditate, temperatură scăzută şi absenţa iradierii solare, timp de mai multe zile, pe mâinile contaminate – 30-40', iar în condiţii de liofilizare – perioade nedefinite. La fel ca toate virusurile, şi cele ale gripei sunt total insensibile la acţiunea antibioticelor, motiv pentru care acestea se vor folosi numai când sunt semne certe ale supraadăugării unei infecţii bacteriene care se poate produce după 5-7 zile de la debutul gripei. Tipurile, subtipurile şi tulpinile de virus ale gripei sunt similare morfologic. Importante sunt, pentru imunogenitate şi virulenţă, cele 8 proteine, dintre care un loc primordial îl ocupă hemaglutinina (H), neuraminidaza (N), proteina M, ribonucleoproteina şi 3 polimeraze. H asigură penetrarea virusului în celula gazdă şi declanşarea procesului infecţios. N este cel mai important antigen al virusului gripei tip A şi are în structura sa determinanţi de subtip, cu posibilitatea variaţiei antigenice în cadrul subtipului, având şi rol important în replicarea şi maturarea virionului. Proteina M, cea mai abundentă proteină din virion, are numeroase funcţii, între care cea de structurare a anvelopei, maturarea virionului, şi serveşte ca antigen specific de tip. Ribonucleoproteina joacă rol în inducerea antigenităţii de tip A, B şi C şi intervine în reasortarea segmentelor de ARN între două virusuri diferite care infectează simultan aceeaşi celulă, proces de mixare ce joacă rol fundamental în variaţia antigenică, atât de evidentă îndeosebi la virusul tip A. Deşi unele constatări asupra „modificărilor" pe care le înregistrează virusul gripei A au fost menţionate după 1933, până în 1957 variaţia antigenică era doar „bănuită". În 1966, Lief *et al.* (24) sugerează trei posibilităţi de explicare a apariţiei de noi variante antigenice: apariţia de mutanţi naturali sub presiunea fondului imunitar al populaţiei; apariţia unor recombinanţi, ca urmare a circulaţiei, pe aceeaşi gazdă, a două tulpini diferite antigenic; apariţia de recombinanţi produşi în gazde extraumane.

Tabelul II

Etapele circulației subtipurilor de virus al gripei tip A

Perioada de prevalență	Subtipul		Tulpina de referință
	Hemaglutinina	Neuraminidaza	
1934-1946	HO*	N1	A/PR/8/34 (HON1)
1947-1957	H1	N1	A/FM/1/47 (H1N1)
1957-1968	H2	N2	A/Singapore/1/57 (H2N2)
1968 până în prezent	H3	N2	A/Hong Kong/1/68 (H3N2)
1977 până în prezent (recirculant)	H1	N1	A/URSS/90/77 (H1N1) (înrudită antigenic cu A/FM/1/47)

* În 1980 s-a propus ca subtipul de hemaglutinină HO să fie inclus în subtipul H1.

Variația antigenică este o caracteristică fundamentală a virusului tip A și cu o intensitate mai redusă a celui tip B. Acest fenomen marchează profund atât manifestările procesului epidemiologic, cât și ale celui infecțios (8, 10). Deși variația antigenică se evidențiază prin modificări importante ale H și N, totuși, acest proces complex interesează toate proteinele virionului. Comparativ, H este cel mai intens implicată în variația antigenică. În funcție de intensitatea și rapiditatea restructurării antigenice, aceasta poate fi minoră („antigenic drift") sau majoră („antigenic shift"). Modificările antigenice, de mică intensitate, la nivelul H și N, pot avea loc anual sau după puțini ani, iar tulpinile din cadrul subtipului vor fi notate, pentru cele de origine umană, cu H1, H2, H3 și N1, N2, indicându-se tipul, locul, numărul tulpinii, anul izolării, structura antigenică (de exemplu, tulpinile recomandate de OMS pentru a fi incluse în vaccinul utilizat în sezonul epidemic 2000/2001: A/Moscow/10/99/H3N2; A/NewCaledonia/20/99/H1N1; B/Beijing/184/93) (69).

Variația antigenică tip „drift" reflectă mutațiile de la nivelul ARN, implicând unul sau mai mulți aminoacizi din proteinele structurale, ceea ce determină modificări minore ale antigenității, dar care pot favoriza răspândirea tulpinilor nou structurate pe organisme fără anticorpi corespunzători. Dacă prevalența persoanelor fără anticorpi, la niveluri protective, față de un subtip crește în mod semnificativ, atunci este posibilă reintrarea în circulație a unui subtip „vechi", cum a fost cazul cu A/H1N1, în anul 1977.

Variația antigenică tip „shift" este majoră, fiind urmată de apariția unui virus „nou", cu schimbări structurale profunde, atât pentru H, cât și pentru N. Așa au apărut subtipurile virusurilor gripei A/H1N1 (1918), A/H2N2 (1957), A/H3N2 (1968), care s-au manifestat agresiv față de populația umană lipsită de prezența anticorpilor protectivi.

Deci întotdeauna reasortarea genetică este caracterizată prin modificări în aranjamentul acizilor aminați din structura H și N, hemaglutinina fiind prima care înregistrează noua poziționare a ARN ce îi codifică structura (Tabelul II).

O istorie particulară o are subtipul A/H1N1 care, după ce a produs pandemia devastatoare din anii 1918-1919, a continuat să se disemineze în populație până în anul 1950, pentru a reintra în circulație în 1977, afectând, prioritar, persoanele născute după 1950, fiind astfel lipsite de anticorpi anti-A/H1N1, producând periodic îmbolnăviri sporadice și izbucniri epidemice „însoțind" activitatea subtipului A/H2N2 (40, 55).

Fiecare emergență a subtipurilor de virus al gripei tip A a fost însoțită de creșterea valorilor morbidității, îndeosebi pe seama extremelor grupurilor de vârstă și a organismelor tarate. Astfel, în SUA s-au înregistrat peste 500.000 decese în 1918-1919; aproximativ 70.000, în 1957-1958, și 34.000, în 1968-1969. În ceilalți ani cu manifestări epidemice, gripa tip A a produs, de fiecare dată, aproximativ 20.000 decese. Dacă la nivel mondial pandemia din 1889-1890 a fost considerată „devastatoare", cea din 1918-1919 a provocat peste 20 milioane decese (Dopter, Stuart-Harris, Francis *et al.* au considerat-o mai gravă decât pesta și holera din secolele anterioare; McCord a numit-o „moartea purpurie"), în 1957-1958, aproximativ 15 milioane, iar în 1968-1969, 5-6 milioane, urmare a faptului că subtipul A/H3N2 a acționat pe o populație parțial imunizată, „noul" virus având aceeași N. Prognoza pentru o viitoare pandemie, care ar evolua pe o populație neimunizată față de un „nou" virus tip A, ar produce, numai în Franța, 20.000-50.000 decese (24, 61).

Variația antigenică continuă a virusului gripei A face ca fiecare sezon epidemic să aibă caracteristici particulare, 10-20% din populație să înregistreze diferite forme clinice de gripă, 1% să necesite spitalizare, iar dintre aceștia 8% să-și piardă viața. Dacă modificările antigenice minore („drift") se întâlnesc și la virusul tip B, reasortarea antigenică majoră, profundă („shift"), este caracteristica virusului tip A și este urmată de manifestări pandemice (17, 38, 39). Cercetările epidemiologice multidisciplinare retroprospective au permis înțelegerea cauzelor și mecanismelor producerii reasortării genetice și apariției „noilor" virusuri tip A. Astfel, cercetările seroepidemiologice, de ecologie virală, biologie moleculară și analizele genetice au adus dovezi care confirmă ipoteze mai „vechi" privind originea pandemiilor și a marilor epidemii de gripă A, în lumea animalelor și păsărilor, având epicentrul în sud-estul Chinei, unde există condiții particulare, eco-socio-epidemiologice și epizootologice (16, 22, 64, 65). Cercetările comune chino-americane, incluzând analize filogenetice ale secvențelor nucleotidice și ale segmentelor de ARN care codifică H, N și proteina M, aparținând unor tulpini izolate de la gazde variate, oameni, mamifere și păsări provenind din diferite arii geografice, au dovedit existența unor gene comune care explică originea aviară a virusului gripei A. Se consideră astfel că subtipurile pandemice pot să apară ca urmare a reasortării genetice între virusurile aviare

(păsările nu au receptori epiteliali pentru virusurile gripei umane) şi cele umane într-o gazdă intermediară – porcul, care posedă pe celulele epiteliale, de la nivelul „porţii de intrare", receptori atât pentru virusurile gripei aviare, cât şi pentru cele umane, iar tulpinile de virus al gripei porcine pot infecta omul. De aceea, porcul este considerat a fi „creuzetul" („reactorul") care poate produce noi generaţii de virusuri ale gripei A, reasortate genetic, având astfel potenţial pandemigen.

Istoria veche şi nouă a gripei arată că virusul tip A poate depăşi bariera speciei chiar şi numai temporar, modificându-şi structura antigenică şi devenind un pericol pentru om. Este de menţionat situaţia epidemiologică alarmantă creată în Hong Kong, în iunie 1997, când subtipul A/aviar/H5N1 a cauzat, concomitent cu o epizootie cu mortalitate ridicată printre găini, şi îmbolnăvirea a 18 oameni, dintre care 6 au decedat (62, 68).

Implicaţiile epidemiologice ale variaţiei antigenice a virusului gripei A constau în izbucnirea unor epidemii sau a pandemiilor, cu valori ridicate ale morbidităţii şi mortalităţii, cu mari pierderi economice.

Variaţia antigenică necesită eforturi deosebite pentru organizarea supravegherii imunologice şi virologice la nivel planetar, spre a selecta, în fiecare an, tulpini „reasortate genetic" pentru prepararea de noi vaccinuri („vaccinuri anuale").

Procesul epidemiologic

Deşi gripa se caracterizează printr-un accentuat polimorfism epidemiologic, particularităţile factorilor structurali ai procesului epidemiologic sunt bine cunoscute, ceea ce constituie elemente favorabile elaborării programelor de prevenţie şi combatere (23, 24, 28, 29).

Sursa de agent patogen este reprezentată de: *omul bolnav*, cu forme clinice tipice (uşoare, medii, grave) şi atipice (subclinice, asimptomatice, inaparente etc.), care, în unele circumstanţe epidemiologice, pot fi majoritare; *omul purtător* de virus: *purtătorul preinfecţios* (viitorul bolnav aflat în incubaţie) este o sursă importantă, deoarece diseminează intens virusul, cu 24-36 ore înainte de invazie (debut); *purtătorul sănătos* şi *purtătorul fost bolnav* nu au semnificaţie epidemiologică, deoarece diseminarea virusului de la aceste surse este tranzitorie, în doze scăzute, sau este absentă. *Animalele şi păsările*, sălbatice sau domestice, se pot constitui în surse pentru om, cu ocazia unor epizootii sau ca „mediu ecologic" pentru reasortarea antigenică a unor tulpini aparţinând tipului de virus al gripei umane. Sursele, indiferent de natura lor, pot disemina virusurile gripei prin picăturile septice nazofaringiene aerosolizate în timpul expirului obişnuit sau al celui forţat din timpul tusei, strănutului, vorbirii şi cântatului.

Modurile şi căile de transmitere prezintă particularităţi dependente îndeosebi de faptul că virusurile gripei prezintă o rezistenţă relativ scăzută faţă de factorii mediului ambiental. *Modul direct* este implicat predominant, transferul virusului spre organismele receptive urmând a se realiza limitat, atât spaţial, cât şi temporal, gripa fiind un model de infecţie „de aglomeraţie" (familie, şcoală, cazarmă, mijloace de transport în comun, spectacole etc.). *Modul indirect* intervine în măsură redusă, în condiţii particulare, când virusul gripei poate fi transmis prin aer, obiecte şi mâini recent contaminate.

Receptivitatea este generală pentru persoanele care nu posedă titruri protective de anticorpi corespunzători cu structura antigenică a subtipurilor circulante. Într-o situaţie particulară de risc se pot găsi copiii, vârstnicii, gravidele, imunsupresaţii etc. În cazul subiecţilor recent vaccinaţi sau care au trecut prin boală în sezonul epidemic precedent, receptivitatea este scăzută sau absentă. Imunitatea naturală şi artificială este strict specifică de tip, subtip şi, posibil, chiar de tulpina virusului gripei, şi are o semnificaţie deosebită în configurarea fondului imunitar populaţional.

Factorii dinamizatori-favorizanţi ai procesului epidemiologic al gripei sunt reprezentaţi de o asociere de condiţii naturale şi socioeconomice. Între acestea amintim: sezonul rece şi de trecere, oscilaţiile importante ale presiunii atmosferice, temperaturii, umidităţii, nebulozităţii, mişcării păturilor de aer, condiţii deficitare de locuit, alimentaţie, muncă, transport, prezenţa aglomeraţiei etc. (20, 24, 28).

Formele de manifestare ale procesului epidemiologic pot fi deseori dificil de definit. Se recunoaşte însă *manifestarea sporadică* posibil a fi semnalată în populaţia generală în fiecare an, mai ales în perioadele interepidemice, în sezonul cald, în colectivităţi recent afectate de gripă sau vaccinate, în populaţiile favorizate socioeconomic. *Manifestarea endemică* nu este caracteristică gripei, dar poate fi semnalată în unităţi de asistenţă medico-socială a copiilor şi vârstnicilor, în unităţi militare, închisori etc. *Epidemia* este manifestarea cea mai comună a gripei, îndeosebi de tip A, prezentă, practic, în fiecare an, pentru ca la intervale de 3-5 ani aceasta să aibă tendinţa la evoluţii extensive şi severe (43, 46, 49, 52) (Fig. 5). Când este semnalată intrarea în circulaţie a unor tulpini de virus tip A modificate antigenic, în condiţiile unui sezon epidemic favorizat de factori naturali şi socioeconomici, manifestarea epidemică poate fi prognozată (14, 15). *Manifestarea pandemică* este particulară pentru gripa tip A, fiind semnalată la intervale de timp care pot depăşi 30-40 de ani, întrucât este condiţionată de intrarea în circulaţie a unui virus „nou" care a înregistrat o reasortare antigenică profundă („antigenic shift"), iar fondul imunitar populaţional antigripă îşi pierde capacitatea protectivă (15, 30, 38).

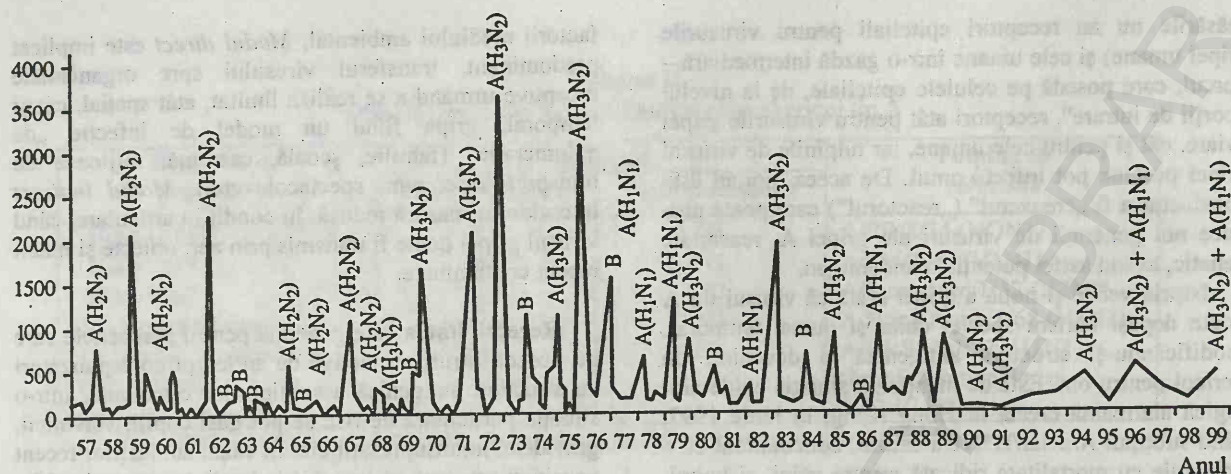


Fig. 5. *Evoluţia cazurilor de gripă raportate, în perioada 1957-1999, în Moldova (România)*

Semne clinice de recunoaştere

Din pricina polimorfismului epidemiologic şi clinic şi a existenţei unui număr mare de virusuri care pot determina manifestări asemănătoare, gripa în afara perioadelor epidemice este dificil de diagnosticat (3, 52). Ca elemente orientative, vom avea în vedere: o *incubaţie* de 10-48 ore, cu invazie evidenţiată printr-un debut brusc, deseori în a doua jumătate a zilei, cu febră care poate ajunge şi la 39°C-40°C, eventual cu evoluţie bifazică. *Perioada de stare* are o încărcătură variabilă de simptome, între care se pot semnala: frisoanele, transpiraţia, cefaleea fronto-occipitală persistentă, ameţelile, insomnia sau somnolenţa, adinamia, artromialgiile, durerile în globii oculari, congestia conjunctivelor, catarul lacrimo-nazal şi al căilor respiratorii, congestia faringiană, disfagia, inapetenţa, durerile intercostale şi retrosternale. Se pot înregistra, de asemenea, tusea uscată, răguşeala, herpesul labial, durerile abdominale, greţurile, vărsăturile, diareea, limba cu depozit albicios. Extremele grupurilor de vârstă, organismele tarate, imunsupresate şi gravidele pot înregistra, mai ales în cazul gripei tip A, evoluţii severe, cu riscul unor complicaţii şi al decesului (26, 60). Aceste categorii populaţionale, cu risc major, vor beneficia de o supraveghere epidemiologică şi clinică specială, iar spitalizarea devine o necesitate. În afara acestor situaţii deosebite, gripa, sub forma ei clinică, uşoară sau medie, se poate vindeca în 5-7 zile, cu o terapie igieno-dietetică şi simptomatică, administrată în ambulatoriu, sub supraveghere medicală.

Prevenţia

În cadrul programelor prevenţionale care au caracter de permanenţă şi de largă cuprindere naţională şi colaborativ-internaţională, se vor asocia *măsurile generale*, multe dintre acestea utile şi în prevenţia altor boli transmisibile, cu cele *speciale* şi *specifice* (7, 21, 28).

Prevenţia generală poate fi realizată prin: educaţia pentru sănătate la nivel populaţional, cu referire la gripă; creşterea rezistenţei generale nespecifice a organismului printr-un mod de viaţă sanogen; protecţie particulară pentru grupurile cu risc; evitarea efectelor favorizante produse de frig, umezeală, nebulozitate, aglomeraţie, lipsa ventilaţiei, nutriţie deficitară; igienizarea şi salubrizarea cu atenţie specială în colectivităţile de asistenţă medico-socială; instruirea periodică a personalului medico-sanitar (14, 28, 67). Multitudinea factorilor care intervin în producerea diferitelor forme de manifestare a procesului epidemiologic, ca şi dificultăţile instituirii unei prevenţii specifice eficiente au impus ca, sub egida OMS, să se desfăşoare programe de supraveghere epidemiologică, virologică şi serologică, la nivel naţional. şi universal. Prin laboratoarele şi centrele naţionale, cu supervizarea celor internaţionale de la Londra şi Atlanta-Georgia, se asigură cunoaşterea tendinţelor proceselor de reasortare genetică a virusului gripei A şi B, se orientează astfel producţia anuală de vaccin şi se stimulează desfăşurarea supravegherii tip santinelă, favorizând creşterea eficienţei programelor de prevenţie şi combatere a gripei.

Prevenţia specială presupune protecţia grupurilor cu risc prin administrarea de imunoglobuline şi a antiviralelor. Între acestea din urmă, amantadina şi rimantadina, în doză de 200 mg zilnic, timp de 10 zile, pot avea efecte protective în 70%-80% din cazuri, la care trebuie luată în consideraţie posibila apariţie a unor reacţii adverse neurologice şi a inducerii rezistenţei tulpinilor de virus (31, 66). Inhibitorii de neuraminidază, de tipul zanamivir şi oseltamivir, se pot administra în acelaşi scop. Amantadina şi rimantadina sunt mai ieftine decât inhibitorii de neuraminidază, care sunt însă mai bine toleraţi. Eficienţa variabilă, dificil de cuantificat, costurile ridicate, prezenţa reacţiilor adverse şi inducerea rezistenţei virusurilor gripei nu permit utilizarea prevenţională, la nivel populaţional, a antiviralelor. Pot beneficia de chimioprevenţie: persoanele cu risc ridicat care au fost vaccinate după debutul unei epidemii de gripă tip A, pentru a fi protejate 2-3 săptămâni după administrarea vaccinului; persoanele nevaccinate care au un contact frecvent cu cele cu risc major; personalul nevaccinat din spitale şi instituţii pentru asistenţa medico-socială; persoanele care nu pot fi vaccinate sau când s-a semnalat intrarea în circulaţie a unei tulpini de virus tip A ce nu poate fi controlată prin vaccinul existent; persoanele cu imundeficienţă. Chimioprevenţia va fi luată în consideraţie în oricare altă situaţie cu risc stabilită de către specialişti, cum ar fi manifestarea epidemică a gripei tip A în unităţi militare,

închisori, lagăre pentru refugiaţi, colectivităţi pentru asistenţă medico-socială etc. şi în care nu s-a instituit vaccinoprevenţia.

Prevenţia specifică se realizează prin vaccinare care, deşi trebuie să învingă, an de an, dificultăţile legate de variaţia antigenică, în primul rând a virusului tip A, şi să aibă în vedere durata relativ redusă a protecţiei, aduce mari beneficii la nivel populaţional, prioritar grupurilor cu risc major (12, 19, 27, 34). Vaccinarea antigripă se practică cu un produs trivalent, incluzând tulpinile recomandate de OMS pentru fiecare sezon epidemic – de exemplu, pentru 2000/2002: A/Moscow/10/99 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1), B/Beijing/ 184/93 (69, 70). Vaccinoprevenţia antigripă, practicată anual, în sezon preepidemic (recomandată de Davenport *et al.* încă din 1962-1964) (24), se poate realiza pentru orice persoană în vârstă de peste 6 ani, dar aceasta se adresează prioritar grupurilor cu risc crescut: vârstnici peste 65 ani, copii (mai ales prematuri, distrofici, cu malformaţii etc.), femeile gravide, după primul trimestru de sarcină (sau oricare stadiu, pentru vaccinul cu virus omorât); copiii şi adulţii cu afecţiuni cronice pulmonare, inclusiv astm, boli cardiovasculare, diabet şi alte maladii dismetabolice, insuficienţă renală, hemoglobulinopatii, cu imunosupresie congenitală sau terapeutică; copiii şi adolescenţii (6 luni-18 ani) trataţi cronic cu aspirină şi care riscă să dezvolte sindromul Reye după gripă. De asemenea, vaccinoprevenţia este recomandată persoanelor din unităţile de asistenţă medico-socială, personalul unităţilor medico-sanitare, membrilor familiilor în care se găsesc persoane cu risc, persoanele care călătoresc în zone cu gripă, cele din serviciile esenţiale pentru societate şi oricare altă categorie indicată de epidemiologi (27, 32, 35). Avându-se în vedere caracteristicile „anului sau sezonului epidemic" pentru gripă, se vor elabora programe de vaccinoprevenţie cu specific naţional.

Tentativele de preparare a unor vaccinuri au atins o mare varietate, după anul 1933, inclusiv în România, acestea fiind, după structura lor, cu virus viu atenuat, virus integral, dar omorât cu secvenţe antigenice ale virionului sau numai cu antigene de suprafaţă şi, în cele din urmă, pe bază de recombinanţi genetici (4, 11, 33, 36). S-a practicat administrarea diferită a vaccinurilor de la instilaţii sau pulverizaţii intranazale până la injectarea subcutanată sau intramusculară (2, 27). Spre a se evita o seamă de reacţii adverse, cu riscuri, practica epidemiologică a impus, pentru o utilizare populaţională, *vaccinul trivalent* preparat cu virus omorât, fracţionat şi debarasat de lipidele reactogene, prezentând o imunogenitate ridicată asigurată de câte 15 micrograme pe doza de 0,5 ml din hemaglutinina celor 3 tulpini standard, stabilite de OMS, corespunzând pentru A/H3N2, A/H1N1 şi B (69, 70). VAXIGRIP, produs de Institutul Pasteur-Mérieux, Paris, este prototipul care în prezent are o largă utilizare, inclusiv în România, iar respectarea recomandărilor din prospect asigură folosirea eficientă şi fără riscuri a vaccinului. Produse vaccinale similare cu VAXIGRIP sunt preparate la Institutul „I. Cantacuzino" şi Institutul de virusologie „Şt. Nicolau" din Bucureşti (27, 54, 56). Vaccinul antigripă, fiind unul de „necesitate epidemiologică", nu este utilizat la un nivel populaţional care să reducă fondul de receptivi şi, astfel, extensivitatea şi severitatea procesului epidemiologic să fie reduse la niveluri optime. Dacă în unele ţări ca Italia, Franţa, Spania, Belgia ş.a. vaccinoprevenţia grupurilor cu risc atinge proporţii de 45%-65%, în România, în sezonul epidemic 1999/2000, a fost de 5,43%. În ceea ce priveşte dozele de vaccin administrate, discrepanţele sunt şi mai evidente, întrucât, dacă în SUA acestea depăşesc 250, în Franţa – 130, în Polonia, Slovenia, Croaţia – 30, în România au fost de numai 8 doze la 1.000 de locuitori.

Combaterea

Imediat ce este semnalat debutul unui proces epidemiologic cauzat de gripă, indiferent de forma sa de manifestare, medicul de familie, cu sprijinul epidemiologului şi eventual şi al altor specialişti, va iniţia următoarele măsuri de combatere: executare *anchetei epidemiologice*; depistarea cât mai precoce a bolnavilor, cu izolarea lor, în funcţie de gravitate, la domiciliu, în izolatoare speciale sau în spital; declararea numerică a cazurilor, zilnic, săptămânal sau lunar, în funcţie de particularităţile procesului epidemiologic; pentru suspecţi, măsurile vor fi similare cu cele adresate bolnavilor până la clarificarea situaţiei; contacţii cu bolnavii vor fi supravegheaţi medical pe durata maximă a perioadei de incubaţie; în raport cu structura demografică afectată (colectivităţi variate, cartier, sat etc.) se vor lua măsuri adecvate de vaccinare, creşterea rezistenţei generale, ventilarea încăperilor, evitarea aglomeraţiilor etc.; o atenţie particulară se va acorda persoanelor cu risc crescut pentru evitarea agravării unor boli preexistente şi a evoluţiei severe a gripei; în cazul apariţiei gripei în unităţi spitaliceşti sau pentru asistenţa medico-socială se va institui carantina; vaccinarea cu vaccin cu virus omorât poate fi aplicată şi în condiţiile în care gripa evoluează deja cu manifestări epidemice. Concomitent cu aceste măsuri, se va realiza evaluarea morbidităţii, a complicaţiilor, deceselor, a pierderilor economice şi se vor practica investigaţii seroepidemiologice şi virologice pentru fondul imunitar populaţional şi tulpinile de virus circulante. Populaţia va fi educată în vederea cooperării la realizarea acţiunilor menite să stopeze evoluţia procesului epidemiologic al gripei (28, 66, 67).

Bibliografie

1. Azoicăi D., Ivan A., Mitroi I. *et al.*: Observaţii epidemiologice privind evoluţia gripei în judeţul Iaşi, în iarna 1993-1994; *Rev. Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1994, 3-4, 185-191.
2. Belshe R.B., Mendelman P.M., Treanor J. *et al.*: The efficacy of live athenuated, cold adapted trivalent intranasal influenza virus vaccine in children; *New Engl. J. Med.*, 1998, 338, 1405-1412.
3. Betts R.F.: Influenza virus. În: *Principles and practices of infectious diseases*; G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin; Churchill-Livingstone, New York, Edinburgh, Londra, Madrid, Melbourne, Milano, Tokyo, 1995, 1546-1567.

4. Burnet F.M.: Influenza virus on the developing egg.I. Changes associated with the development of an egg-passage strain of virus; *Brit. J. Ex. Pathol*, 1936, 17, 282-286.
5. Ciufecu C., Busuioc C., Ionescu V. *et al.*: Epidemiological features of influenza in large urban center, Bucharest, România, in 1991; *Romanian J. Virol.*, 1992, 43, 3-4, 155-164.
6. Ciufecu C., Ivan A., Bocşan I.S.: Emergenţa noilor patogeni. Specia umană în universul viu; *Rev. Bact. Virol. Paraz. Epidem.*, Bucureşti, 1998, 4, 2011-2015.
7. Cocs V.N., Hughes J.M.: New options for the prevention of influenza; *New Engl. J. Med.*, 1999, 341, 18, 1387-1388.
8. Duca M., Teodorovici Gr., Duca E., Vancea G., Ivan A. *et al.*: Étude immuno-épidémiologique sur la variation naturelle du virus grippal de type A et B au cours des 30 dernières années en Roumanie; *Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol.*, Bucureşti, 1963, 22, 4, 979-986.
9. Duca M., Handrache L., Vancea G., Teodorovici Gr., Ivan A. *et al.*: Diagnosticul epidemiei de gripă tip B din ianuarie-martie 1963, în Moldova; *Stud. Cerc. Inframicrob.*, Bucureşti, 1964, 2, 131-136.
10. Duca M., Handrache L., Moroşanu V. *et al.*: Circulaţia virusului gripal A/H3N2, în iarna şi primăvara 1983, în Moldova; *Rev.Med. Chir.*, Iaşi, 1983, 3, 435-439.
11. Edwards K.M., Dupont W.D., Westrick M.K. *et al.*: A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for prevention of influenza A disease; *J. Infect. Dis.*, 1994, 169, 68-76.
12. Foster D.A., Talsma A., Furumoto-Dawson A. *et al.*: Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly; *Am. J. Epidem.*, 1992, 136, 296-307.
13. Francis T. Jr.: A new type of virus from epidemic influenza; *Science*, 1940, 92, 405-409.
14. Ghendon Y.: Influenza surveillance; *Bull. WHO*, 1991, 65, 5, 509-517.
15. Glezen W.P.: Emerging infections: pandemic influenza; *Epidemiol. Reviews*, 1996, 18, 1, 64-76.
16. Gorman O.T., Bean W.J., Kawoka Y. *et al.*: Evolution of influenza A virus nucleoprotein genes: implications for the origins of H1N1 human and classical Swine Viruses; *J. Virol.*, 1991, 65, 3704-3714.
17. Gross P.A.: Preparing for the next pandemic: a reemergind infection; *Ann. Intern. Med.*, 1996, 124, 682-685.
18. Hirst G.K.: The agglutination of red cells by allantoic fluid of chick embryos infected with influenza virus; *Science*, 1941, 94, 22-26.
19. Ivan A., Zvorişteanu V., Vancea G., Oană C., Russu Fl., Damian Gh.: Consideraţii asupra eficienţei vaccinării anti-gripale în iarna 1965-1966; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1967, 2, 403-408.
20. Ivan A., Chiriac V.: Meteoroepidemiologia gripei. Observaţii în regiunea Iaşi, în perioada 1957-1966; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1968, 1, 155-161.
21. Ivan A.: Principii, progrese şi perspective în profilaxia gripei; *Viaţa Medicală*, Bucureşti, 1968, 11, 771-776.
22. Ivan A.: Stadiul actual al cercetărilor privind „rezervorul animal" în gripă; *Microbiologia*, Bucureşti, 1968, 5, 401-406.
23. Ivan A.: Tipuri şi geneza epidemiilor de gripă; *Viaţa Medicală*, Bucureşti, 1969, 3, 195-202.
24. Ivan A.: Contribuţii la cunoaşterea epidemiologiei gripei A2 în Moldova (1957-1968); Teză de doctorat, UMF Iaşi, 1970.
25. Ivan A., Duda R.: Excess mortality. Influenza epidemiological surveillance indicator; *J. Hyg. Epid. Microb. Imm.*, Praga, 1977, 21, 2, 136-144.
26. Ivan A., Dimitriu Şt., Luca V., Dumitrache D.: Aspecte clinico-epidemiologice asupra complicaţiilor bronho-pulmonare postgripale la persoanele în vârstă; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1981, 2, 355-358.
27. Ivan A., Azoicăi D.: Vaccinarea antigripă. În: *Vaccinologie*, A. Ivan, D. Azoicăi, Ed. Polirom, Iaşi, 1995.
28. Ivan A.: Gripa. În: *Epidemiologie generală şi specială*, ediţie bilingvă, coord. Ivan A., Azoicăi D., Grigorescu R.; Ed. Polirom, Iaşi, 1996.
29. LaForce L.M., Nichol K.L., Cocs N.J.: Influenza: virology, epidemiology, disease and prevention; *Am. J. Prev. Med.*, 1994, 10 (Suppl.), 31-44.
30. Mayon-White R.T. When the next influenza pandemic comes?; *Brit. M.J.*, 1997, 315, 7102, 204-206.
31. Monto A.S., Arden N.H. : Implications of viral resistance to amantadine for control influenza A; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 15, 363-367.
32. Nichol K.L., Wuorenma V., Von-Sternberg T.: The benefits of influenza vaccination for low, intermediate and high risk senior citizens; *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158, 1769-1776.
33. Parkin N.T., Chiu P., Coelingh K.: Genetically engineered live attenuated influenza. A virus vaccine candidates; *J. Virol.*, 1997, 71, 4, 2772-2778.
34. Pasquet C.: La grippe et son vaccin; *Conc. Méd.*, 1996, 118, 34, 2394-2999.
35. Piedra P.A., Glezen W.P.: Influenza in children: epidemiology, immunity and vaccines; *Semm. Pediatr. Infect. Dis.*, 1991, 2, 140-146.
36. Powers D., McElleaney J., Florendo O. *et al.*: Humoral and cellular immune response following vaccination with purified recombinant hemagglutinin from influenza A/H3N2 virus; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175, 2, 342-352.
37. Smith W., Andrews C.H., Laidlan P.P.: A virus obtained from influenza patients; *Lancet*, 1933, 2, 66-69.
38. Shortridge K.F. : The next pandemic influenza virus; *Lancet*, 1995, 346, 8984, 1210-1212.
39. Shu L.P., Sharp G.B., Lin Y.P. *et al.*: Genetic reassortment in pandemic and interpandemic influenza viruses. A study of 122 viruses infecting humans; *Europ. J. Epidem.*, 1996, 12, 1, 63-70.
40. Taubenberger J.K., Reid A.H., Krafft A.E., Bijwaard K.E., Fanning T.G.: Initial genetic characterization of the 1918 „Spanish" influenza virus; *Science*, 1997, 275, 5307, 1793-1796.
41. Taylor R.M.: A future note on 1233 („influenzae") virus ; *Arch. Gesamte Virusfarch*, 1951, 4, 485-489.

42. Teodorovici Gr., Oană C., Ivan A. *et al.*: Evoluţia gripei din iarna şi primăvara 1963 în Moldova; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1964, 1, 105-111.
43. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C. *et al.*: Evoluţia gripei în Moldova, în perioada 1957-1964; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1965, 4, 999-1004.
44. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C. *et al.*: Consideraţii asupra evoluţiei gripei din iarna şi primăvara 1965, în Moldova; *Viaţa Med.*, Bucureşti, 1966, 13, 12, 827-831.
45. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C. *et al.*: Izbucniri succesive de gripă B şi A în aceeaşi localitate, din iarna şi primăvara 1966; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1967, 1, 141-146.
46. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C. *et al.*: Gripa în Moldova, în iarna şi primăvara 1967. Aspecte epidemiologice; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1968, 2, 377-384.
47. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C. *et al.*: Gripa în Moldova, în anul 1968. Aspecte epidemiologice; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1969, 2, 397-402.
48. Teodorovici Gr., Ivan A., Năstase A. *et al.*: Aspecte epidemiologice ale gripei Hong-Kong în Moldova, în iarna şi primăvara 1969; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1969, 4, 933-938.
49. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C. *et al.*: Gripa în Moldova, în iarna 1976; *Rev.Med. Chir.*, Iaşi, 1976, 4, 541-544.
50. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C., Zvorişteanu V., Groll M.: A twenty years experience in the epidemiological surveillance of influenza A, in Moldavia (Romania); *Arch. Roum. Path. Exp. Microb.*, Bucureşti, 1979, 3-4, 373-378.
51. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C. *et al.*: Caracteristicile gripei cu virus B/Singapore/222/79, din iarna 1981, pe teritoriul Moldovei (România); *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1981, 3, 477-483.
52. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C. *et al.*: Caracteristicile epidemiologice ale gripei cu virus A/H3N2, în Moldova, între anii 1969 şi 1980; *Bact. Virusol. Parazit. Epidem.*, Bucureşti, 1981, 3, 161-166.
53. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C. *et al.*: Particularităţi ale gripei cu virus A/H1N1, în iarna şi primăvara 1982, pe teritoriul Moldovei; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1982, 3, 441-444.
54. Teodorovici Gr., Ivan A. *et al.*: Evaluare epidemiologică a protecţiei prin vaccinul NIVGRIP, în gripa cu virus A/H1N1; *Rev. Roum. Méd. Virol.*, Bucureşti, 1982, 33, 4, 279-282
55. Teodorovici Gr., Duca M., Ivan A. *et al.*: Circulation of influenzae virus A/H1N1, in Moldova (Romania), during 1978-1982; *Rev. Roum. Méd. Virol.*, Bucureşti, 1983, 34, 1, 47-51.
56. Teodorovici Gr., Ivan A., Vieru V. *et al.*: Evaluarea epidemiologică a protecţiei prin vaccinul NIVGRIP, în gripa cu virusul A/H3N2; *Virology*, Bucureşti, 1984, 35, 1, 39-41.
57. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C., Zvorişteanu V., Groll M. : Caracteristicile epidemiologice ale gripei cu virus A, în Moldova, în perioada 1957-1983; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1984, 1, 85-91.
58. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C. *et al.*: Gripa pe teritoriul Moldovei (România), în iarna şi primăvara 1985; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1985, 3, 447-450.
59. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C. *et al.*: Circulaţia virusurilor gripale în nord-estul României, în anul 1986; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1987, 2, 287-293.
60. Troendle J.F., Demmler G.J., Glezen W.P. *et al.*: Fatal influenza B virus pneumonia in pediatric patients; *Pediatr. Infect. Dis.. J.*, 1992, 11, 117-121.
61. Veyssier P.: La grippe en l'an 2000: sommes-nous prêts?; *La Lettre de l'infectiol.*, 2000, 15, 2, 49-53.
62. Walker E., Christie P.: Chinese avian influenza. The H5N1 virus will probably not result in a pandemic; *Brit. Med. J.*, 1998, 316, 325-329.
63. Webster R.G., Wright S.M., Castrucci M.R. *et al.*: Influenza – a model of an emerging virus disease; *Intervirol.*, 1993, 35, 16-25.
64. Yasuda J., Shorttridge K.F., Shimizu Y. *et al.*: Molecular evidence for a role of domestic ducks in the introduction of avian H3 influenza viruses to pigs in Southern China, where the A/Hong Kong/68/H3N2 strain emerged; *J. Gene. Virol.*, 1991, 72, 2007-2010.
65. *** Molecular epidemiology of influenza viruses: memorandum from a WHO meeting; *Bull. WHO*, 1987, 65, 2, 161-165.
66. *** *Options for the control of influenza*. Section: Evolution and ecology of influenza; An International Scientific Conference; Courchevel, France, septembrie 26-octombrie 2, 1992.
67. *** Prevention and control of influenza. Recommendations of the ACIP; *MMWR*, 1998, 47, RR-6; *Ibid.*, 2000, 49, RR-3.
68. *** Isolation of avian influenza A/H5N1 viruses from humans – Hong Kong, May-December 1997; *MMWR*, 1997, 46, 1204-1207; *Ibid.*, 1998, 46, 52/53, 1245-1247.
69. *** Delayed supply of influenza vaccine and adjunct. ACIP influenza vaccine recommendations for the 2000-2001 influenza season; *MMWR*, 2000, 49, 27, 622-625.
70. *** Options for the control of influenza; IVth World Congres, Hersonisos, Creta, Grecia, septembrie 23-28, 2000.

Paragripa

Aurel Ivan

Date generale

În cadrul grupului mare de infecţii acute ale aparatului respirator, altele decât gripa, se includ şi cele cauzate de virusurile paragripei care au fost izolate, pentru prima dată, în anul 1955, de la un copil cu crup (3, 4, 15). Afecţiunile ce pot fi produse de virusurile paragripei sunt extrem de polimorfe, clinic şi epidemiologic, atât la copii, cât şi la adulţi. Copiii de vârstă mică reprezintă un grup cu risc major, deoarece îşi pot pierde viaţa prin crup, bronşiolită sau bronhopneumonie. Alături de alte virusuri care pot cauza „viroze respiratorii comune", îndeosebi în sezonul rece şi de trecere, morbiditatea determinată de virusurile paragripei poate avea o alură epidemică sau sporadică, fiind implicată în peste 20% dintre spitalizările pentru copii (8, 23, 30). Circulaţia intensivă a diferitelor serotipuri ale virusului paragripei la copiii mici, la preşcolari şi şcolari este evidenţiată de fondul imunitar specific care, la aceştia, are valori medii de 60%-70%, ce pot fi depăşite la copiii din unităţile de asistenţă medico-socială. Morbiditatea şi mortalitatea reale cauzate de virusurile paragripei, în diferite arii geografice, sunt insuficient cunoscute. În SUA, anual, paragripa determină peste 5 milioane de cazuri de infecţii acute ale căilor respiratorii inferioare, dintre care 30% la copiii în vârstă de până la 5 ani şi mai puţin de 5%, la adulţi (31). Internările în spitalele de pediatrie, pentru asemenea afecţiuni, depăşesc 18% din total, pentru ca în sezonul epidemic să se apropie de 60%-70% (14), predominând laringotraheobronşita, pneumonia şi bronşiolita, iar crupul afectează anual peste 580.000 de copii, în vârstă de până la 5 ani (7). Tipul 3 de virus al paragripei produce aproape 50% din bronşiolitele şi pneumoniile copiilor în vârstă de până la un an (11).

Agentul etiologic

Cele 4 tipuri (1, 2, 3, 4) ale paragripei, alături de virusul bolii Newcastle şi cel al parotiditei epidemice, alcătuiesc genul *Paramyxovirus*, care este inclus în familia *Paramyxoviridae* (5, 6). Virusurile paragripei au o rezistenţă relativ scăzută în mediul ambiental şi faţă de decontaminanţii chimici. Structura antigenică a acestora este supusă variabilităţii, dar sunt distincte de serotipurile întâlnite la bovine şi păsări. Tipurile şi subtipurile de virus al paragripei au o dispersie populaţională şi sezonieră diferită, iar indicele de contagiozitate este mai ridicat pentru serotipul 3, pe când 1 şi 2 diseminează mai lent în colectivităţile de copii receptivi, iar serotipul 4 se izolează rareori (18, 30). Analiza moleculară a celor 4 tipuri a demonstrat că toate prezintă o eterogenitate antigenică şi genetică mult mai pronunţată decât era recunoscută (12, 24, 29).

Procesul epidemiologic

Sursa de virus este reprezentată de *omul bolnav*, cu forme clinice tipice sau atipice (mai ales la adulţi) ale unor infecţii acute ale aparatului respirator care, în anumite circumstanţe epidemiologice şi îndeosebi în colectivităţile de copii, pot fi confundate cu gripa. Contagiozitatea bolnavilor poate dura 7-14 zile (11). *Purtătorii preinfecţioşi* sunt surse importante, deoarece diseminează intensiv virusul, timp de 1-2 zile, înainte de invazie (debut). *Purtătorii sănătoşi* şi *purtătorii foşti bolnavi* sunt surse cu semnificaţie epidemiologică redusă.

Modurile şi căile de transmitere. Fiind virusuri cu o rezistenţă relativ redusă, se transmit prioritar, prin *modul direct*, în condiţii de aglomeraţie sau oricare alt tip de relaţie apropiată cu sursele de virus. În acest caz diseminarea virusului se realizează prin picăturile septice. În unele colectivităţi de copii, mai ales cele pentru asistenţa medico-socială, transmiterea prin *modul indirect* poate include aerul, obiectele şi mâinile, recent contaminate.

Receptivitatea este generală, copiii până la 5-6 luni de viaţă posedă, în proporţii de 50%-60%, anticorpi de origine maternă. Receptivitatea creşte cu vârsta, fiind ridicată la copilul mic, preşcolari şi şcolari (peste 2/3 din copii fac infecţia primară, mai ales cu tipul 2, până la 2 ani de viaţă). Protecţia postinfecţie este specifică de tip, deşi există şi un anumit grad de imunitate încrucişată, având intensitate variată şi o durată de câteva luni de zile. Peste 40% dintre copiii în vârstă de până la 5 ani pot repeta infecţia cu tipul 3, iar 12% vor semnala mai mult de două episoade de paragripă, în acelaşi sezon epidemic. De-a lungul vieţii, atât copiii, cât şi adulţii pot repeta, de mai multe ori, infecţia cu virusurile paragripei (14). Protecţia postinfecţioasă apare, uneori, ca o consecinţă a mai multor expuneri în urma faptului că neuraminidaza, hemaglutinina şi proteina F induc apariţia anticorpilor neutralizanţi şi a celulelor T citotoxice a căror activare este stimulată de nucleocapsidă şi proteina M (5, 14). Un rol protectiv, la nivelul mucoasei nazale, îl are secreţia de IgA şi de interferon, a căror prezenţă este semnificativă îndeosebi după infecţia cu tipul 3.

Factorii dinamizatori-favorizanţi ai procesului epidemiologic sunt, în mare măsură, similari cu cei de la gripă. Vârsta copilăriei, aglomeraţiile, rezistenţa generală nespecifică deficitară, convalescenţa altor infecţii, stări de imunosupresie, sezonul rece şi de trecere ş.a. intervin, cu pondere diferită, în inducerea unor forme clinice şi a diferitelor manifestări epidemiologice (19).

Formele de manifestare ale procesului epidemiologic sunt diferite în raport cu structura demografică afectată şi cu serotipurile predominant circulante. *Manifestarea sporadică* este întâlnită în toate perioadele anului, în variate colectivităţi de copii şi chiar ca infecţie nosocomială, fiind mai frecvent întâlnit serotipul 3 (20). *Manifestarea endemică* este semnalată mai ales în colectivităţile de asistenţă medico-socială a copiilor, cu implicarea diferită a celor 4 serotipuri.

Tabelul I
Unele particularităţi ale infecţiilor cauzate de serotipurile virusurilor paragripei

Tipul de infecţie	Vârsta	Durata diseminării virusului	Manifestări clinice		Febră %
			Severe	Uşoare	
Primară					
Tipul 1, 2	8-30 luni	3-12 zile	crup	răceală comună; bronşită	50-60
Tipul 3	1-24 luni	7-8 zile	crup pneumonie bronşiolită	*idem*	75
Tipul 4a, 4b	< 6 ani	variabilă	variabilă	*idem*	20
Secundară (reinfecţie) Tipul 1-3	– după 6 luni sau ani de zile de la infecţia primară; – mai ales la adulţi	1-3 zile	rareori	*idem*	30

Manifestarea epidemică poate fi semnalată în diferite colectivităţi de copii, în anii fără epidemie de gripă, cu izolarea frecventă a serotipurilor 1 şi 2 (23).

Semne clinice de recunoaştere

Tabloul clinic al paragripei este polimorf, confundabil cu cel al gripei sau al infecţiilor acute ale aparatului respirator cauzate de alte virusuri. Întotdeauna, mai ales pentru serotipurile 1, 2, 3, manifestările clinice la copii pot evolua mult mai sever decât la adulţi. Indiferent de vârstă, persoanele cu imunosupresie riscă infecţii deosebit de grave cu virusurile paragripei. După o *incubaţie* de 2-10 zile, apar semne de rinită, rinofaringită, traheobronşită, răguşeală, tuse seacă şi apoi cu expectoraţie abundentă, cu o febră de până la 38°C şi o uşoară afectare a stării generale, iar vindecarea poate surveni în 7-10 zile. Cu cât copilul are o vârstă mai mică, cu atât riscă o infecţie mai severă, cu simptome de laringită sau laringotraheită acută sau, şi mai grav, de bronşită, bronşiolită acută şi chiar meningită (1). În asemenea cazuri se înregistrează febră ridicată, tuse, dispnee, polipnee, cianoză, tahicardie, stare toxică, senzaţie de asfixie. Tipurile 3, 4a şi 4b pot declanşa convulsii febrile, iar tipul 3 frecvent determină crize de apnee la copilul din prima lună de viaţă. Fără o intervenţie urgentă şi adecvată, viaţa copilului este în pericol. Pentru copiii în vârstă de 1-2 ani, bronhopneumonia poate constitui, de asemenea, un risc major (26). Infecţiile cu virusurile paragripei pot compromite realizarea unor transplanturi, inclusiv de măduvă osoasă (13, 27). La adulţi, care în majoritate posedă anumite niveluri ale titrului anticorpilor, urmare a infecţiilor cu toate cele 4 serotipuri prin care au trecut în cursul vieţii, paragripa se poate manifesta benign sub formă de faringită, rinofaringită, laringită, bronşită, stări febrile, confundabile cu gripa de formă clinică uşoară, însoţită uneori de o tuse care o mimează pe cea convulsivă (Tabelul I).

Prevenţia

Măsurile de *prevenţie generală* şi *specială* recomandate pentru gripă sunt utile şi în prevenţia paragripei.

Prevenţia specifică. După anul 1960, urmare a acumulării unui însemnat volum de informaţii epidemiologice şi clinice privind patologia indusă de virusurile paragripei, au apărut şi primele rezultate privind experimentarea pe oameni a unor preparate vaccinale (9, 10, 17). *Vaccinurile cu virus omorât sau viu atenuat*, administrate intranazal sau prin inoculare, s-au dovedit imunogene, determinând apariţia anticorpilor neutralizanţi în serul sangvin şi în secreţiile nazale. Infecţia cu virusurile sălbatice este posibilă la vaccinaţi, dar aceasta este întotdeauna benignă, iar cantitatea anticorpilor serici creşte în mod semnificativ şi în secreţiile nazale. *Vaccinul cu virus viu atenuat*, administrat pe cale nazală, este mai protectiv decât cel cu *virus omorât*, primul având capacitatea de a evita infecţia cu virusul sălbatic. Astfel, administrarea acestora, pe cale nazală, la preşcolari şi şcolari determină o creştere semnificativă a IgA-11S, la nivelul epiteliului căilor respiratorii, care asigură o protecţie mai bună decât anticorpii din circulaţia sangvină. *Vaccinurile cu virus omorât, mono- sau polivalente*, administrate parenteral, în 3 doze, la copil, au determinat o seroconversie, cu niveluri ridicate, la 90%-100% dintre receptori, fără a fi însă suficient de protective (16, 25, 28). Un *vaccin polivalent*, cu virusuri omorâte, anti-paragripă 1, 2, 3, anti-virus sinciţial, antigripă A şi B şi anti-*Mycoplasma pneumonie*, deşi a dat rezultate optime la copii, nu s-a impus pentru uzul populaţional. Mai recent, s-a folosit cu succes pentru protecţia copiilor un *vaccin microincapsulat* conţinând secvenţe antigenice ale serotipurilor 1, 2 şi 3 (22).

Vaccinoprevenţia va trebui să ţină seama de variaţia antigenică semnalată la toate tipurile virusului paragripei şi, ca atare, produsele vaccinale vor include tulpini reprezentative pentru cele 4 tipuri cunoscute şi subtipurile lor (12).

Au fost, de asemenea, experimentate mixturi vaccinale preparate din *subunităţi glicoproteice* din anvelopă, vaccinuri pe bază de *recombinanţi genetici*, folosind ca substrat celule de la insecte şi ca vector de expresie un baculovirus, şi, în fine, vaccinuri pe bază de *mutanţi cu virulenţă atenuată*, obţinuţi prin pasaje ale virusului la temperaturi suboptimale. Se află, de asemenea, în experimentare şi un vaccin cu *virus viu atenuat* de origine bovină (2, 21).

Combaterea

Ancheta epidemiologică este operațiunea principală care furnizează informațiile necesare intervenției pentru a stopa evoluția procesului epidemiologic al paragripei. Măsurile de combatere, particularizate în raport cu circumstanțele epidemiologice, vor fi, în general, similare cu cele menționate pentru gripă.

Bibliografie

1. Arguedas A., Stutman H.R., Blanding J.G.: Parainfluenza type 3 meningitis. Report of two cases and review of the literature; *Clin. Pediatr.*, 1990, 29, 175-178.
2. Belshe R.B., Karron R.A., Newman F.K. *et al.*: Evaluation of a live attenuated coed – adapted parainfluenza virus type 3 vaccine in children; *J. Clin. Microbiol.*, 1992, 30, 2064-2070.
3. Chanock R.M.: Association of a new type of cytopathogenic myxovirus with infantile croup; *J. Exp. Med.*, 1956, 104, 555-576.
4. Chanock R.M., Parrot R.H., Cook K. *et al.*: Newly recognized myxoviruses from children with respiratory diseases; *N. Engl. J. Med.*, 1958, 258, 207-213.
5. Chanock R.M. *et al.*: Myxoviruses: Parainfluenzae; *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1963, 88, 152-156.
6. Chanock R.M., McIntosh K.: Parainfluenza viruses. În: Fields B.N., Knipe D.M. (coord).; *Virology*, Raven Press, New York, 1990, 953-988.
7. Denny F.W., Murphy T.F., Clyde W.A. *et al.*: Croup: an 11 year study in a pediatric practice; *Pediatrics*, 1983, 71, 871-876.
8. Duca M., Teodorovici Gr., Duca E., Vancea G., Ivan A., Ciocan M., Scumpu G.: Cercetări serologice cu privire la infecțiile paragripale 1 şi 3, în Moldova; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1966, 1, 137-141.
9. Fulginiti V.A., Amer J., Eller J.J. *et al.*: Parainfluenza virus immunization. IV. Simultaneous immunization with parainfluenza types 1, 2 and 2 aqueous vaccines; *Amer. J. Dis. Child.*, 1967, 114, 26-28.
10. Fulginiti V.A. *et al.*: Respiratory virus immunization. I. A field trial of two inactivated respiratory virus vaccines: an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine and an alum-precipitade respiratory syncytial virus vaccine; *Am. J. Epidem.*, 1969, 89, 435-448.
11. Glezen W.P., Frank A.L., Taber L.H. *et al.*: Parainfluenza virus type 3: seasonality and risk of infection and reinfection in young children; *J. Infect. Dis.*, 1984, 150, 851-857.
12. Henrickson K.J., Savatski L.: Genetic variation and evolution of human parainfluenza virus type 1 hemaglutinin neuraminidase. Analysis of 12 clinical isolates; *J. Infect. Dis.*, 1992, 166, 995-1005.
13. Henrickson K.J.: Human parainfluenza viruses. În: Lennette E.H. (ed.): *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*; California Public Health Foundation, Berkeley C.A., 1993.
14. Henrickson K.J., Ray R., Belshe R.: Parainfluenzae viruses. În *Principles and practice of infectious diseases*; G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, fourth ed., Churchill-Livingstone, New York, Edinburgh, Londra, Madrid, Melbourne, Milano, Tokyo, 1994, 1489-1496.
15. Henrickson K.J., Kuhn S.M., Savatski L.L.: Epidemiology and cost of human parainfluenza virus type one and two infections in young children; *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 18, 770-779.
16. Huyn-Wha K.I.M. *et al.*: Immunogenicity of inactivated parainfluenza type 1, 2 and 3 vaccines in infants; *JAMA*, 1966, 196, 819-823.
17. Ivan A.: Vaccinarea antiinfecții cauzate de virusurile paragripale. În: *Vaccinologie*; A. Ivan, D. Azoicăi; Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 175-176.
18. Jackson G.G., Muldoon R.: Parainfluenzae viruses; *J. Infect. Dis.*, 1973, 128, 409-469.
19. Knott A.M., Long C.E., Breese-Hall C.B.: Parainfluenza viral infectious in pediatric aut patients: seasonal patterns and clinical characteristics; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994, 13, 269-273.
20. Mufson M.A., Mocega H.E., Krause H.E.: Acquisition of parainfluenza 3 virus infection by hospitalized children. I. Frequencies, rates and temporal data; *J. Infect. Dis.*, 1973, 128, 141-147.
21. Marrou R.A. *et al.*: A live attenuated bovine parainfluenza virus type 3 vaccine. Is seif, infectious, immunogenic and phenotypically stable in infants and children; *J. Infect. Dis.*, 1995, 171 5, 1107-1115.
22. Ray R., Novak M., Duncan J.D. *et al.*: Microencapsulated human parainfluenza virus induces a protective immune response; *J. Infect. Dis.*, 1993, 167, 752-755.
23. Teodorovici Gr.: Infecțiile cu virusuri paragripale. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Gr. Teodorovoci, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 225-226.
24. Tsurudame M., Nishio M., Komada H. *et al.*: Extensive antigenic diversity among human parainfluenza type 2 virus isolated and immunologic relationship among paramyxoviruses revealed by monoclonal antibodies; *Virology*, 1989, 171, 38-48.
25. Vella P.P., Weibel R.E., Woodhour A.F. : Respiratory virus vaccine VIII. Field evaluation ofrivalent parainfluenza virus vaccine among preschool children in families 1967-1968; *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1969, 99, 526-531.
26. Voiculescu M. Gh.: Infecții paragripale. În: *Boli infecțioase*, vol.II, M.Gh. Voiculescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 197-199.
27. Wendt C.H., Weisdorf D.J., Jordan M.C. *et al.*: Parainfluenza virus respiratory infection after bone marrow transplantation; *New Engl. J. Med.*, 1992, 326, 921-926.
28. Wigley F.M., Fruchtman M.H., Waldman R.H.: Aerosol immunization of humans with inactivated parainfluenza type 2 vaccine; *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 1250-1255.
29. Yurlova T.I., Sverkunova M.V., Furaeva V.A. *et al.*: Studies of natural population variability of parainfluenza viruses during their epidemic circulation; *Acta Virol.*, 1991, 25, 64-70.

30. *** Les virus des voies respiratoires; Rapp. Téchn., OMS, 1969, 408, 1-22.
31. *** Respiratory virus surveillance – FluWatch Project; *CCDR*, 2000, 26, 06, 45-48.

Infecții acute comune ale aparatului respirator determinate de virusuri

Aurel Ivan

Date generale

În afară de entitățile nosologice bine definite determinate de virusurile gripei, paragripei, de adenovirusuri şi virusul respirator sincițial, aproximativ alte 130 de tipuri şi subtipuri, aparținând familiilor *Picornaviridae*, (genurile *Rhinovirus*, *Enterovirus* şi *Reovirus*) şi *Coronaviridae* (genul *Coronavirus*), pot produce infecții acute ale aparatului respirator, cu un polimorfism clinic şi epidemiologic deosebit (3, 6, 11, 14, 43, 44, 50) (Tabelul I). Din totalul infecțiilor acute ale aparatului respirator, 2/3-3/4 sunt cauzate de virusuri, care afectează, prioritar, tractusul respirator superior, cu riscul, mai ales pentru copii, de a fi interesat şi cel inferior (2, 9, 20, 39).

În epidemiologia şi în patologia infecțioasă, în general, afecțiunile cauzate de aceste virusuri sunt cunoscute sub denumiri variate, precum cele de guturai, răceală comună, catar sezonier, coriză acută, rinită acută, rinofaringită, laringotraheită, bronşită, stări febrile etc. Aceste diagnostice marchează, în realitate, sindroame care, în sezonul rece şi de trecere, se confundă cu diferite manifestări determinate de virusurile gripei, care însă nu se pot repeta la aceeaşi persoană şi în acelaşi an (43, 44, 52).

Variabile de la un an la altul, în raport cu aria geografică şi structurile demografice afectate, infecțiile comune ale aparatului respirator prezintă valori diferite ale incidenței, depăşind 40%-50% din totalul afecțiunilor înregistrate la acest nivel, fiind responsabile de exces de mortalitate, la grupurile cu risc, de importante pierderi economice şi de perturbarea vieții social-economice în anii cu manifestări epidemice. Datele care urmează nu țin seama de cronologia descoperirii, ci de ponderea pe care o au diferitele grupuri de virusuri în a determina infecții acute comune ale aparatului respirator.

Infecțiile de tipul „răcelilor comune" au o istorie veche, dar abia în 1914 Kruse (21) a dovedit etiologia virală prin experimente pe voluntari cărora le-a instilat intranazal filtrate obținute din secrețiile bolnavilor. Au urmat numeroase alte cercetări care au demonstrat că secrețiile nazale ale bolnavilor cu „răceli comune" conțin virusuri ce au fost denumite *rinovirusuri*. Serotiparea introdusă în practică de Tyrrell *et al.* (39, 40, 41), în 1965, a permis stabilirea existenței, până în prezent, a 100 de serotipuri. Afecțiunile produse de rinovirusuri au multe aspecte comune cu cele cauzate de alte virusuri cu tropism pentru căile respiratorii (25, 30, 35, 45). În 1965, Tyrrell şi Bynoe (40) au izolat, pentru prima dată, un virus de la un adult cu „răceală comună", urmată de alte asemenea constatări (11, 23, 32), iar datorită aspectului de coroană, vizualizat la microscopul electronic, s-a atribuit acestor virusuri denumirea de *coronavirusuri*. În afara implicațiilor medicale, coronavirusurile produc pierderi economice în urma îmbolnăvirilor determinate la variate specii de animale şi păsări utile omului. Infecțiile determinate de coronavirusuri au o răspândire universală, în zonele cu climă temperată; localizarea la nivelul aparatului respirator este semnalată, îndeosebi, iarna şi primăvara, cu o pondere de 15-35% dintre infecțiile acute ale aparatului respirator. *Enterovirusurile nepoliomielitice* au fost descoperite în 1949-1950, cu ocazia investigațiilor efectuate în focare epidemice de poliomielită. Virusul *Coxsackie* a fost descris pentru prima dată de Dalldorf şi Sickles (50), în localitatea Coxsackie, din statul New York, SUA. Ulterior, cercetările epidemiologice, clinice

Tabelul I

Virusurile care pot fi implicate în producerea infecțiilor acute comune ale aparatului respirator

Familia	Genul	Subgenul	Serotipul	Subserotipul
Picornaviridae	***Rhinovirus***	–	1-100	–
	Enterovirus	Coxsackie A	1, 9, 10, 16, 21, 24	–
		Coxsackie B	1-6	–
		ECHO	1-4, 6-9, 11, 16, 19, 22, 25	–
Coronaviridae	**Coronavirus**	–	229E, OC43, B814	–
Reoviridae	**Orthoreovirus**	–	1	–
			2	2.1, 2.2
			3	–

şi de laborator au stabilit relaţii etiologice între virusurile *Coxsackie* şi variate manifestări clinice, între care bolile febrile şi „gripa estivală". Melnick *et al.* (50) au evaluat datele acumulate reunind serogrupurile şi serotipurile în subgenul *Coxsackie*. În anii care au urmat, cu ocazia cercetărilor privind poliomielita şi infecţiile cauzate de virusurile *Coxsackie*, au fost izolate, frecvent, inclusiv de la copiii aparent sănătoşi, virusuri care păreau a fi nepatogene (*Enteric Cytopathogenic Human Orphan*) şi care au alcătuit subgenul cunoscut şi astăzi sub denumirea de *virusuri ECHO*. Dintre acestea, ulterior, unele serotipuri au fost implicate în producerea unor infecţii acute comune ale aparatului respirator (24, 37). Prezenţa enterovirusurilor este astăzi universală, interesând cele mai variate structuri demografice, cu un potenţial patogen ridicat şi extrem de variat, cu tendinţa de recirculare spaţială şi temporală, cu importante dificultăţi în supravegherea epidemiologică, în prevenţie şi combatere (5, 10, 24). *Reovirusurile* au fost izolate atât de la oameni, cât şi de la maimuţe, bovine, rozătoare şi alte gazde. În urma cercetărilor lui Sabin *et al.* (19), în 1958, a fost stabilită implicarea reovirusurilor (*Respiratory Enteric Orphans*) în patologia umană, îndeosebi cu agenţi etiologici pentru infecţiile acute febrile ale căilor respiratorii (26, 31, 36, 42).

Agenţi etiologici

Rinovirusurile constituie unul dintre cele 4 genuri ale familiei *Picornaviridae* şi prezintă multe înrudiri cu enterovirusurile, dar sunt rezistente la eter; pot fi distruse la un pH de 3-5; preferă temperatura de 33-35°C care se găseşte la nivelul foselor nazale; infecţia este iniţial favorizată de structurile adenoidiene; supravieţuiesc câteva ore pe suprafeţele contaminate. Rinovirusurile prezintă 100 de tipuri şi multe dintre acestea au subtipuri, dovadă a variaţiei antigenice care permite a se prognoza emergenţa unor noi tipuri şi subtipuri. „Poarta de intrare-ieşire" este reprezentată de epiteliul mucoasei foselor nazale, de unde şi denumirea de rinovirusuri. Serotipurile de rinovirusuri izolate de la bovine şi cabaline sunt total distincte de cele cu origine umană (1, 13, 46, 47).

Coronavirusurile aparţin familiei *Coronaviridae*, genul *Coronavirus*, denumire care provine de la aspectul lor structural, evidenţiat prin microscopie electronică, de „coroană solară", fiind cunoscute, până în prezent, serotipurile 229E, OC_{43} şi B_{814}, izolate de la oameni cu infecţii acute ale aparatului respirator. Aceste virusuri, cultivate îndeosebi pe culturi preparate din ţesut traheal uman, au o rezistenţă redusă în mediul ambiental şi faţă de decontaminanţii uzuali. Deşi s-au izolat mai multe particule virale cu aspect de coronavirus, din cauza dificultăţilor de cultivare, cele mai multe informaţii despre aceste virusuri s-au obţinut mai ales prin cercetări seroepidemiologice (4, 23, 32, 46).

Enterovirusurile nepoliomielitice fac parte din familia *Picornaviridae* (pico = mici), una dintre cele mai importante familii de virusuri patogene pentru om, iar noi ne referim la subgenurile *Coxsackie A*, cu 24 tipuri, *Coxsackie B*, cu 6 tipuri, şi *ECHO*, cu 30 tipuri. Unele dintre aceste tipuri de virus au fost izolate frecvent de la copii cu infecţii ale tractului respirator superior şi, rareori, ale celui inferior (Coxsackie A 1, 9, 10, 16, 21, 24; Coxsackie B 1, 2, 3, 4, 5 şi 6 şi ECHO 1-4, 6-9, 11, 16, 19, 20, 22 şi 25). În comparaţie cu celelalte virusuri implicate în producerea infecţiilor acute comune ale aparatului respirator, enterovirusurile au, în general, o rezistenţă remarcabilă faţă de majoritatea agenţilor fizici şi chimici. Astfel, la temperatura camerei rezistă săptămâni şi chiar luni, pentru ca la temperaturi joase să reziste mulţi ani de zile. De asemenea, rezistă la un pH de 3, la acţiunea eterului şi a bilei, iar în fragmente de organe glicerinate enterovirusurile pot rezista luni şi ani de zile la 4°C. Enterovirusurile pot fi cultivate numai în organismul unor animale de laborator şi în culturi celulare, iar tipurile cunoscute, până în prezent, pot prezenta variaţie antigenică, urmată de apariţia subtipurilor. Gazda umană este preferată, deşi serotipuri distincte s-au izolat de la câini şi pisici.

Reovirusurile alcătuiesc genul *Orthoreovirus* din familia *Reoviridae*, fiind agenţi ubicvitari care pot afecta toate vertebratele. Dintre acestea, serotipurile 1, 2 şi 3 sunt asociate infecţiilor semnalate la mamifere, dar şi la oameni, dovadă fiind rezultatele investigaţiilor seroepidemiologice (19, 26, 31, 36).

Procesul epidemiologic

Deşi plurietiologia infecţiilor acute comune ale aparatului respirator cauzate de virusuri este bine documentată, *procesul epidemiologic* al acestor afecţiuni are o structură comună, evidenţiindu-se doar unele particularităţi de care se ţine seama în elaborarea măsurilor de prevenţie şi combatere (3, 10, 11, 44, 48, 52).

Sursa de virus este reprezentată de *omul bolnav*, cu forme tipice sau atipice de boală – cele din urmă pot atinge proporţii de 70%-80%. Contagiozitatea bolnavilor este ridicată, îndeosebi în primele 2-3 zile de boală, întrucât diseminează cantităţi mari de virus prin secreţiile nazofaringiene şi materiile fecale, mai ales în infecţiile cu enterovirusuri. *Purtătorii preinfecţioşi*, reprezentaţi de bolnavii aflaţi în perioada de incubaţie, diseminează intens virusul, îndeosebi în ultima parte, aproape de momentul invaziei (debutului) care, în general, este de până la 24 de ore. *Purtătorii sănătoşi* pot fi înregistraţi printre persoanele din anturajul bolnavului, însă, deşi pot reţine virusul în cauză, potenţialul lor de sursă este limitat prin durată şi intensitatea redusă ale diseminării. *Purtătorii foşti bolnavi* pot disemina virusul, în general, pe durata câtorva zile în perioada convalescenţei, având semnificaţie epidemiologică, îndeosebi în cazul enterovirusurilor.

Modurile şi căile de transmitere. Cu excepţia enterovirusurilor, toate categoriile de virus menţionate au o rezistenţă relativ scăzută în mediul ambiental şi faţă de decontaminanţii uzuali. De aceea, *modul direct*, în care transmiterea se realizează prin picăturile septice, este frecvent implicat în transmiterea virusurilor în cauză de la surse la receptivi. Acest mod de transmitere se întâlneşte frecvent în familiile aglomerate, în unităţile de asistenţă medico-socială (leagăne, cămine, centre de reeducare etc.), unităţi militare, închisori, amenajări temporare pentru refugiaţi, în categoriile populaţionale defavorizate socioeconomic etc. În unele situaţii este posibilă şi autocontaminarea, cum este cazul rinovirusurilor şi enterovirusurilor. Transmiterea prin *modul indirect* este relativ frecvent semnalată în cazul

enterovirusurilor (mâini, obiecte, alimente, apă – contaminate). Pentru oricare virus dintre cele la care ne referim, aerul, obiectele şi mâinile recent contaminate pot deveni cale de transmitere (16, 33, 35, 36, 37, 44).

Receptivitatea. În infecţiile cu rinovirusuri, coronavirusuri, enterovirusuri şi reovirusuri, receptivitatea este mai ridicată la copii, cu excepţia celor care, în primele luni de viaţă, primesc anticorpi materni, la titruri protective. De asemenea, se constituie în grupuri cu risc crescut persoanele cu tare organice, cele cu imunosupresie moştenită sau dobândită în cursul vieţii. Imunitatea după infecţia cu *rinovirusuri* este reprezentată prin anticorpii neutralizanţi, prezenţi la peste 80% dintre foştii bolnavi, are o durată de mai mulţi ani, fiind specifică de serotip (1, 27, 28, 38, 52). Activitatea neutralizantă este prezentă şi la nivelul secreţiilor mucoasei nazale, unde se găsesc IgA cu fracţiile 9s şi 11s. În timpul infecţiei are loc şi transudarea de Ig serice în secreţiile nazale. Repetarea infecţiei poate avea loc, în general, numai prin intervenţia altui serotip şi doar după mai mulţi ani cu acelaşi serotip (28, 38). Infecţiile cauzate de *coronavirusuri* sunt urmate de o imunizare specifică de serotip şi chiar de tulpină, iar durata acesteia este de 18-24 de luni de zile, motiv pentru care reinfecţiile sunt frecvente. Receptivitatea faţă de infecţia cu *enterovirusuri nepoliomielitice*, tipică sau atipică, este generală, iar imunitatea este durabilă, dar specifică de tip. Contaminările copiilor, imediat după naştere şi în anii următori, cu diverse serotipuri determină o imunizare treptată a populaţiei care, la vârsta adultă, este protejată faţă de infecţia cu un număr mare de enterovirusuri în proporţii variabile, de la 30% la 80% (24, 31, 37, 50). Pentru *reovirusuri*, imunitatea postinfecţie este specifică pentru tipul 2 şi de subtip pentru 1 şi 2, iar anticorpii inhibitori ai hemaglutinării apar la 15-25 zile de la debut şi persistă aproximativ 12-15 luni de zile (19, 26, 31, 36).

Alături de informaţiile epidemiologice, clinice şi virologice, numai evaluarea fondului imunitar, pe familii, genuri, tipuri şi subtipuri, poate permite o cunoaştere, mai aproape de realitate, a ponderii implicării virusurilor la care ne-am referit în producerea diferitelor infecţii acute comune ale aparatului respirator (6, 11, 17, 27, 44, 54).

Factorii dinamizatori-favorizanţi ai procesului epidemiologic. Deşi teoretic facem referiri distincte pentru factorii naturali (cosmici, meteorologici, climatici, geografici) şi cei socioeconomici (condiţiile de viaţă şi ocupaţionale), în realitate intervenţia lor asupra constituirii şi evoluţiei procesului epidemiologic are caracter asociativ. În răspândirea de la surse către receptivi, rinovirusurile, coronavirusurile, enterovirusurile nepoliomielitice şi reovirusurile sunt favorizate, în mod diferit, de factorii naturali. Astfel, dacă sezonul rece şi de trecere favorizează răspândirea rinovirusurilor, coronavirusurilor şi reovirusurilor, enterovirusurile vor prefera sezonul de vară şi de început al toamnei. Condiţiile socioeconomice, deficitare sub multiplele lor aspecte, sunt favorizante pentru procesul epidemiologic al tuturor virusurilor la care ne referim (8, 9, 16, 43, 44, 48, 50).

Formele de manifestare ale procesului epidemiologic sunt foarte diferite, de la un sezon epidemic la altul şi în raport cu familiile, genurile, tipurile şi subtipurile de virus implicat. Pe tot parcursul anului poate fi semnalată manifestarea sporadică, în general cu forme clinice benigne. În cazul rinovirusurilor, coronavirusurilor şi reovirusurilor, sfârşitul toamnei, iarna şi primăvara, iar pentru enterovirusurile nepoliomielitice, în cursul verii şi al toamnei (5, 33), există riscul unor manifestări epidemice care, la un interval de 2-3 ani, pot fi chiar extensive în unele colectivităţi – îndeosebi de copii şi la voiajori, militari, aglomeraţii improvizate cu ocazia unor cataclisme naturale sau sociale şi în închisori (3, 6, 33, 37, 43, 44) (Fig.1).

Semne clinice de recunoaştere

Din cele aproximativ 130 de serotipuri ale virusurilor care pot produce infecţii comune ale aparatului respirator, cele mai multe au posibilitatea de a determina variate manifestări clinice la intervale relativ scurte de timp şi la aceeaşi persoană (43, 44, 53, 54). Deşi diagnosticul epidemiologic şi clinic este mai accesibil, cel de certitudine nu poate fi obţinut decât cu ajutorul laboratorului.

Ne vom referi la principalele simptome şi sindroame de infecţii acute comune ale aparatului respirator pe care le pot produce rinovirusurile, coronavirusurile, unele enterovirusuri nepoliomielitice şi reovirusurile. În infecţiile cu *rinovirus*, incubaţia este variabilă, de la 10 la 36 ore, după care apar simptomele răcelii comune (guturaiul), iar evoluţia durează 3-7 zile, dar în peste 25% din cazuri, mai ales la copiii mici şi la sugari, aceasta se poate prelungi la 14 zile. Simptomatologia are o frecvenţă şi o intensitate foarte diferite de la un

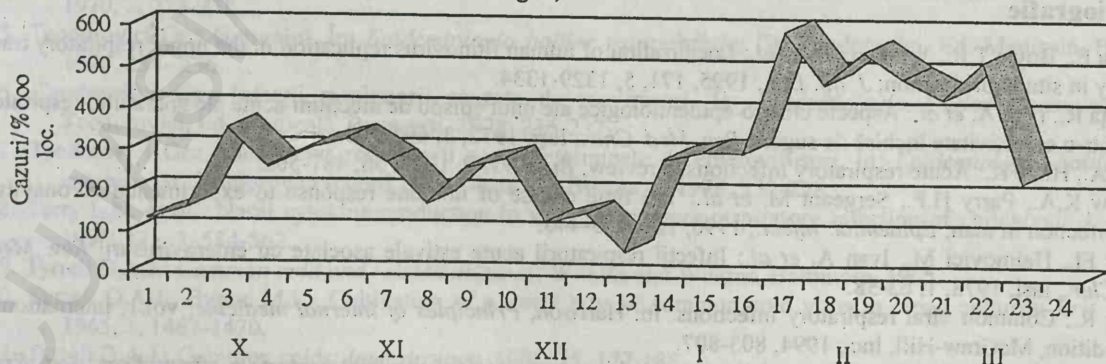


Fig.1. *Evoluţia cazurilor raportate de infecţii acute comune ale aparatului respirator, în Municipiul Iaşi, în sezonul epidemic 1998-1999*

bolnav la altul. Dacă febra, mai ales moderată, este rar întâlnită, rinoreea, obstrucția nazală și strănutul sunt dominante. La acestea se adaugă durerea și senzația de zgârâietură la nivelul orofaringelui, cu jenă la deglutiție. Tusea și răgușeala apar în 20%-30% dintre cazuri, iar disconfortul declarat de bolnav este foarte frecvent. Este posibil ca la copii rinovirusurile să producă bronșită, aproximativ 10% dintre cazurile de laringo-traheo-bronșită și 4% din bronșiolite. În formele severe, febra poate avea valori ridicate, fiind însoțită de cefalee, astenie, modificarea stării generale, iar la copii, îndeosebi cei cu vârstă mică, poate fi prezentă iritabilitatea și dificultatea în alimentație (13, 22, 35, 39, 45). Bolnavii cu boli cronice și cu imunosupresie pot face forme mai severe de „răceală comună", cu agravarea stării generale, iar pentru copiii cu astm, infecția cu rinovirus poate declanșa atacuri repetate ale acestuia (13). Deși, aparent, răcelile comune sunt benigne, ele se pot însoți de riscul unor complicații bacteriene și de importante pierderi economice.

Coronavirusurile determină, în mod frecvent, manifestări mixte, respiratorii și intestinale, fiind cunoscut tropismul acestora atât pentru celulele epiteliale ale tractului respirator, cât și pentru cele ale tractului gastrointestinal. Coronavirusurile pot induce infecții de tipul răcelilor comune, dar și infecții mai severe ale căilor respiratorii inferioare. Aspectele epidemiologice și clinice nu pot diferenția infecțiile determinate de coronavirusuri de cele în care sunt implicate rinovirusurile (23, 44, 52).

Manifestările clinice ale infecțiilor cauzate de unele serotipuri din grupul virusurilor Coxsackie și ECHO sunt comune și altor virusuri cu tropism respirator, și acestea constau din faringite, uneori febrile, guturai, laringotraheite și pneumonii atipice. În aceste situații, bolnavii acuză febră, disfagie, coriză, adenită cervicală, conjunctivită, cefalee, mialgii. Unele serotipuri de enterovirus au fost izolate frecvent de la copii cu infecții ale tractului respirator superior și, rareori, ale celui inferior. *Virusul Coxsackie* A10 a fost izolat deseori de la copii cu „boală febrilă de vară" („gripa de vară") astfel încât Coxsackie A21 și 24 să fie asociat cu afecțiuni benigne ale aparatului respirator. Coxsackie B4 și 5 a fost implicat în variate tipuri de boli febrile ale tractului respirator însoțite de tuse și rinoree, ca și de cele „de tip gripal". *Virusurile ECHO* 1-4, 6-9, 11, 16, 19, 20, 22 și 25 au fost semnalate în infecțiile ușoare ale aparatului respirator, de tipul „guturaiului", corizei, „răcelilor comune". Este posibil ca în anumite circumstanțe epidemiologice și clinice *enterovirusurile nepoliomielitice* să determine și manifestări severe de tipul pneumoniei, bronșiolitei, bronșitei și crupului la sugari și copiii în vârstă de până la 2 ani (5, 24, 31, 37, 49). După o *incubație* cu durată variabilă, de la una la câteva zile, manifestările clinice determinate de reovirusuri sunt aproape identice cu cele produse de rinovirusuri. Pot fi afectați atât copiii, cât și adulții, iar în cele mai multe cazuri, manifestările sunt atipice sau chiar asimptomatice. Între simptome pot fi semnalate subfebrilitatea, o ușoară afectare a stării generale, cefaleea, frisoanele, coriză, jenă la deglutiție, tusea, iar evoluția are o durată medie de 6-7 zile. Serotipul 229E poate determina și afectarea căilor respiratorii inferioare, urmată de pneumonie și reacție pleurală. Bolnavii cu afecțiuni cronice pulmonare pot înregistra o evoluție nefavorabilă, urmare a asocierii infecției cu coronavirusuri (19, 26, 31, 36).

Prevenția și combaterea

Atât prevenția, cât și combaterea infecțiilor acute comune ale aparatului respirator cauzate de rinovirusuri, coronavirusuri, enterovirusuri și reovirusuri se realizează prin mijloace și metode generale, speciale sau specifice, recomandate pentru entitățile nosologice bine conturate (gripa, paragripa ș.a.) (12, 34, 44, 52, 54). *Prevenția specială* cu antivirale sau interferon, eventual aplicate prin instilații nazale, poate fi utilă în anumite circumstanțe epidemiologice, îndeosebi pentru protecția grupurilor cu risc crescut (12, 15, 34). *Prevenția specifică* are o utilizare limitată din pricina existenței multor serotipuri cu recirculare spațială și temporală, care constituie un obstacol major în prepararea și utilizarea unor vaccinuri cu largă utilizare. Anticorpii monoclonali pot fi eficienți prin acțiunea lor de blocare a atașării virusurilor de celulele epiteliale de la „poarta de intrare". Deși pentru prevenția infecțiilor cauzate de rinovirusuri s-au preparat vaccinuri mono-, bi-, tri- și polivalente, cu virus omorât sau viu atenuat, acestea trebuie să includă serotipurile cu circulație dominantă într-o anumită arie geografică și o anumită perioadă de timp (7, 29). Unele speranțe au adus vaccinurile candidate, preparate pe bază de recombinanți genetici sau polipeptide sintetice, corespunzătoare unor secvențe nucleotidice virale (18, 44, 51).

Bibliografie

1. Arruda E., Boyle T.R., Winthers B. *et al.*: Localization of human rhinovirus replication in the upper respiratory tract by in situ hybridization; *J. Inf. Dis.*, 1995, 171, 5, 1329-1334.
2. Bărbuță R., Ivan A. *et al.*: Aspecte clinico-epidemiologice ale unui episod de afecțiuni acute ale aparatului respirator într-o colectivitate închisă de sugari; *Rev. Med. Chir.*, Iași, 1972, 3, 695-700.
3. Bulla A., Hitze K.: Acute respiratory infections: a review; *Bull. WHO*, 1978, 56, 481-502.
4. Callow K.A., Parry H.F., Sergeant M. *et al.*: The time course of immune response to experimental coronavirus infection in man; *Epidemiol. Infect.*, 1990, 105, 435-446.
5. Cotor Fl., Haimovici M., Ivan A. *et al.*: Infecții respiratorii acute estivale asociate cu enterovirusuri; *Rev. Med. Chir.*, Iași, 1978, 1, 63-38.
6. Dolin R.: Common viral respiratory infections. În: Harrison, *Principles of internal medicine*; vol.1, International edition, McGraw-Hill, Inc., 1994, 803-807.
7. Douglas R.G., Couch R.B.: Parenteral inactivated rhinovirus vaccine: minimal protective effect; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1972, 139, 8899-903.
8. Edmunds W.Y. *et al.*: Social tries and susceptibility to the common cold; *JAMA*, 1997, 278, 15, 1231-1236.

9. Gazi S.A., Rehman G.N., Khan M.A.: Standard management of acute respiratory infectious in a children's hospital in Pakistan: impact on antibiotic use and case fatality; *Bull. WHO*, 1996, 74, 5, 501-508.
10. Grist N., Bele E.J., Reid D.: The epidemiology of enteroviruses; *Scott Med. J.*, 1975, 20, 27-34.
11. Gwaltney J.M.: Historical eras of the common colds. În: *Contemporary issues in infectious diseases*; M.A. Sande, R.V. Root (coord.), Vol. 10: Viral infections: diagnosis, treatment and prevention; New York, Churchill-Livingstone, 1992, 1-13.
12. Gwaltney J.M.: Combined antiviral and antimediator treatment of rhinovirus colds; *J. Infect. Dis.*, 1992, 166, 776-782.
13. Gwaltney J.M.: Rhinovirus. În: *Principles and practices of infectious disease*; Mandell, Douglas and Bennett (coord.); ediția a IV-a, Churchill-Livingstone, New York, Edinburgh, Londra, Madrid, Melbourne, Milano, Tokyo, 1995, 1656-1663.
14. Hamre D., Proknow J.J.: A new virus isolated from human respiratory tract; *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1966, 121, 190-193.
15. Hayden F.G., Andries K., Jonssen P.A.J.: Safety and efficacy of intranasal pirodavir in experimental rhinovirus infection; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, 36, 727-732.
16. Hendley J.O., Gwaltney J.M.: Mechanisms of transmission of rhinovirus infections; *Epidemiol. Rev.*, 1988, 10, 242-248.
17. Holenston S., Papi A., Monick M. *et al.*: Rhinoviruses induce interleukin-8, mRNA and protein production in human monocytis; *J. Inf. Dis.*, 1997, 175, 2, 323-330.
18. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*; Ed. Polirom, Iaşi, 1995.
19. Jackson G.G., Muldoon R.L.: Viruses causing common respiratory infection in man. IV. Reoviruses and adenoviruses; *J. Infect. Dis.*, 1973, 128, 6, 814-820.
20. Kadi Z., Bouquermouk A., Belhocine Z. *et al.*: Les infections respiratoires aiguës d'origine virale chez les enfants à Alger-Algérie. A travers une étude séroépidémiologique; *Rev. Roum. Virol.*, 1990, 41, 3-4, 197-207.
21. Kruse W.: Die erreger von hustenand schupfen; *München Med. Worchenschr.*, 1914, 61, 1547-1562.
22. Mertsola J., Ziegher T., Ruuskanen O. *et al.*: Recurrent wheeze bronchitis and viral respiratory infections; *Arch. Dis. Child.*, 1991, 66, 124-129.
23. McIntosh K.: Coronavirus. În: *Principles and practices of infectious diseases*; Mandell, Douglas and Bennett (coord.); ediția a IV-a, Churchill-Livingstone, New York, Edinburgh, Londra, Madrid, Melbourne, Milano, Tokyo, 1995, 1486-1489.
24. Modlin J.F.: Coxsackie viruses, echoviruses and newer enteroviruses. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell, Douglas and Bennett (coord.); ediția a IV-a, Churchill-Livingstone, 1995, 1620-1636.
25. Moisa I., Copelovici Y.: Rinovirusurile; *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1968, 19, 131-136.
26. Monath T.P.: Reovirus and orbivirus. În: *Principles and practice of infectious diseases*, Mandell, Douglas and Bennett (coord.), ediția a IV-a, Churchill-Livingstone, 1995, 1447-1448.
27. Omenaas E., Bakke P., Halikenes G. *et al.*: Respiratory virus antibodies in adults of a norvegian community: prevalences and risk factors; *Intern. J. Epidem.*, 1995, 24, 1, 223-232.
28. Parekh H.H., Cragun K.T., Hayden F.G. *et al.*: Nasal mucus weights in experimental rhinovirus infection; *Am. J. Rhinol.*, 1992, 6, 3, 107-110.
29. Perkins J.C., Tucker D.N., Knopf H.L.S. *et al.*: Evidence for protective effect of an inactivated rhinovirus vaccine administered by the nasal route; *Am. J. Epidemiol.*, 1969, 90, 519-523.
30. Price W.H.: The isolation of a new virus associated with respiratory clinical disease in humans; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1956, 42, 892-898.
31. Ray G.C.: Enteroviruses and reoviruses. În: Harrison, *Principles of internal medicine*; vol. 1, International edition, Mc Graw-Hill Inc., 1994, 821-825.
32. Schmidt O.W.: Antigenic characterization of human coronaviruses 229E and OC43 by enzyme-linked immunosorbent assay; *J. Clin. Microbiol.*, 1984, 20, 175-180.
33. Teodorovici Gr., Oana C., Butuc Al. *et al.*: Observații asupra unor îmbolnăviri ale căilor respiratorii cu aspect epidemic la copii; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1962, 3, 685-692.
34. Teodorovici Gr., Ivan A.: Preocupări contemporane privind profilaxia virozelor respiratorii; *Rev. Med. Chir.* Iaşi, 1970, 2, 273-278.
35. Teodorovici Gr.: Guturaiul. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Gr. Teodorovici, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 234- 236.
36. Teodorovici Gr.: Infecții respiratorii cauzate de reovirusuri. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Gr. Teodorovici, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 236-237.
37. Teodorovici Gr.: Manifestări respiratorii acute determinate de enterovirusuri. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Gr. Teodorovici (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 237-238.
38. Terry L.N. *et al.*: Nasal cytokine production in viral acute upper respiratory infection of childhood; *J. Inf. Dis.*, 1995, 171, 3, 584-562.
39. Tyrrell D.A.J.: *Common cold and related diseases*; Wilkins and Wilkins, Baltimore, 1965.
40. Tyrrell D.A.J., Bynoe M.L.: Cultivation of a novel type of common cold virus in organ cultures; *Brit. Med. J.*, 1965, 1, 1467-1470.
41. Tyrrell D.A.J.: Common colds; *Intervirology*, 1986, 25, 177-185.
42. Tyler K.L., Fields B.N.: Reoviruses and their replication, *Virology*; Fields B.N. (coord.), Raven Press, New York, 1990, 1275-1306.
43. Voiculescu M., Măgureanu E.: *Virozele respiratorii*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1963.

44. Voiculescu M. Gh.: Infecţii respiratorii virale. În: *Boli infecţioase*, vol. II, M.Gh. Voiculescu (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 151-160.
45. Voiculescu M. Gh.: Guturaiul (Răceala comună). În: *Boli infecţioase*, vol. II, M. Gh. Voiculescu (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 181-188.
46. Warren M.K.: Human rhinovirus 3C protease: assay and inhibition; IBC's International Conference on Protease inhibitors; 1996, June 10-11, San Francisco, SUA.
47. Worland S.: Protease inhibitors as anti-rhinovirus agents; IBC's ThirdIndustry Symposium Antivirals Latest Preclinical and Clinical Developments for Infections Diseases; 1997, June 26-27, Washington, SUA.
48. Yam A., Preziosi M.P.: Les infections respiratoires aigües en milieu rural african; *Rev. Epidém. Santé Publ.*, 1997, no. special.
49. Zavate O., Cotor F., Ivan A. *et al.*: Investigation on the circulation of enteroviruses in a children community; *Rev. Roum. Méd. Virol.*, Bucureşti, 1980, 31, 4, 289-293.
50. Zavate O., Cajal N.: *Enterovirusuri nepoliomielitice*; Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1983.
51. *** Scientific committee on common cold vaccines prevention of cold by vaccination against Rhinoviruses; *Brit. Med. J.*, 1965, 1, 1344-1349.
52. *** Les virus voies respiratoires; *Sér. Rapp. Techn.*, OMS, 1969, 408, 1-24.
53. *** Respiratory infection – Pennsylvania, SUA; *MMWR*, 1997, 46, 3, 49-56.
54. *** Respiratory virus surveillance. Flu Watch Project; *CCDR*, 1999, 25, 4, 35-39; *Ibid.*, 2000, 26, 6, 45-48; *Ibid.*, 2000, 26, 10, 91-92.

Infecţii cu virusul respirator sinciţial

Doina Azoicăi

Date generale

Virusul respirator sinciţial (VRS) este agentul patogen implicat cel mai frecvent în producerea bronhopneumopatiilor acute virale ale nou-născutului şi ale copilului de vârstă mică polispitalizat (1).

VRS, care cauzează epidemia de bronşiolită de iarnă-primăvară, a fost descoperit, în 1956, de Morris, prin izolarea lui de la cimpanzeii care prezentau infecţii respiratorii, de unde şi denumirea iniţială de agent patogen al corizei cimpanzeului (11, 26). Ulterior s-a demonstrat că infecţia poate apărea şi la om, prin identificarea anticorpilor specifici la personalul de laborator care a venit în contact cu cimpanzeii bolnavi. Chanock *et al.* au confirmat faptul că VRS cauzează infecţii respiratorii umane, fiind izolate tulpini de virus de la copiii cu bronhopneumonie şi crup respirator (tulpina Long) şi laringotraheobronşite (tulpina Snyder).

În 1960, Beem şi Hamre îmbunătăţesc metodele de diagnostic, prin inocularea culturilor cu material recent recoltat, excluzându-se etapele de conservare prin îngheţ. Metoda s-a dovedit eficientă în izolarea VRS în epidemiile din America de Nord, Europa (Anglia, Germania) şi Australia.

Dezvoltarea tehnicilor pentru diagnosticul epidemiologic, virusologic şi clinic a favorizat descoperirea vaccinurilor anti-VRS şi experimentarea lor pentru prima dată de Chin şi Fulginiti în 1969 şi apoi de către Belshe *et al.* şi Walsh, în 1987. După 1990, s-au preparat vaccinuri înalt imunogene şi puţin reactogene din structuri virale viu atenuate şi polipeptide sintetice. Infecţia cu VRS are o răspândire mondială; epidemiile anuale apar la sfârşitul toamnei sau în timpul iernii şi au o durată de 5 luni. Nivelurile de prevalenţă cele mai ridicate sunt întâlnite la sugari între 1 şi 6 luni, cu un exces de morbiditate la vârsta de 2-3 luni.

Prevalenţa bolii la persoanele receptive este ridicată, atingând niveluri de 100% în colectivităţi închise de copii. Totodată, VRS este responsabil pentru 20-25% dintre îmbolnăvirile care determină spitalizarea copiilor cu pneumopatii şi 75% dintre formele clinice de bronşiolită. Se estimează că mai mult de jumătate dintre sugari trec prin această infecţie în cursul epidemiilor cu VRS (2) (Fig. 1). La copii mai mari şi adulţi, frecvenţa bolii este mai redusă. Formele clinice de infecţie respiratorie inferioară severă pot surveni la vârstnicii instituţionalizaţi sau la adulţii cu boli imunodeprimante şi tratamente care induc supresia sistemului imunitar. VRS este implicat în 25-50% dintre infecţiile semnalate la personalul medical de îngrijire din secţiile de pediatrie în perioadele epidemice (11).

Din pricina răspândirii sale ubicvitare, la nivelul tuturor continentelor şi prin afectarea preponderentă a persoanelor din grupurile extreme de vârstă, infecţia cu VRS constituie o problemă importantă de sănătate publică, cu implicaţii medicale şi socioeconomice semnificative (Tabelul I, II).

Tabelul I

Boli ale aparatului respirator la sugar şi copil, de etiologie virală (după S. Berman – 6)

Boala	Agenţi principali	Alţi agenţi	Prevalenţa cazurilor (%)
Crup	VRS* v. paragripei	v. gripei A, B adenovirusuri	50
Bronşiolită	VRS	v. paragripei 3 v. gripei A, B adenovirusuri *M. pneumoniae*	75
Pneumonie	VRS	*idem*	40
Broşită	–	VRS v. paragripei 1, 3 v. gripei A, B adenovirusuri *M. pneumoniae*	40

* VRS = virusul respirator sinciţial

Tabelul II

Etiologia virală în bolile aparatului respirator la adulţi
(după F.D. Martinez – 39)

Agentul etiologic viral	Prevalenţa (%)
Virusul gripei A (H_3N_2, H_1N_1)	46
Virusul gripei B	27
Adenovirusuri	24
Virusul respirator sinciţial	1
Coronavirus	1
Virus paragripei 3	1

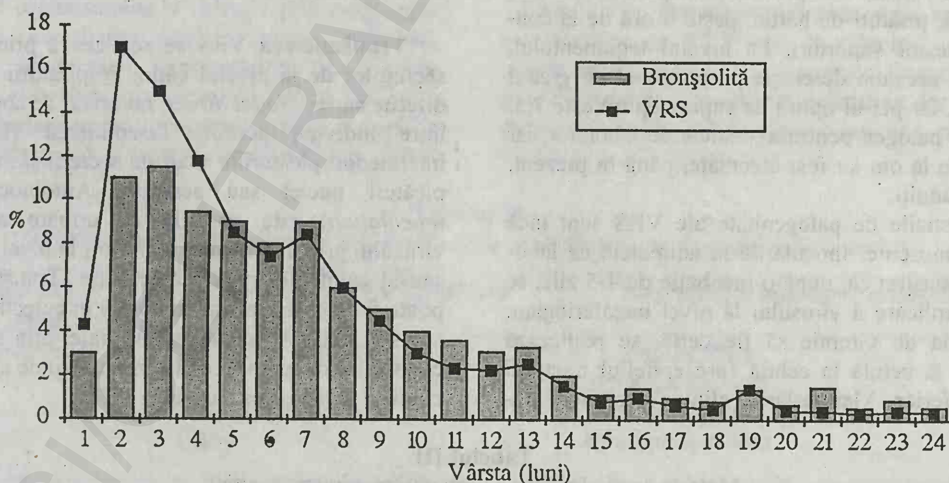


Fig. 1. *Repartiţia cazurilor de bronşiolită şi a infecţiilor cu VRS, după grupa de vârstă a bolnavilor cuprinşi într-un studiu epidemiologic multicentric (1992-1993)*

Modificările din ultimul deceniu ale caracteristicilor epidemiologice şi clinice ale infecţiilor cu VRS sunt determinate de: creşterea limitei inferioare a vârstei de manifestare a fenomenelor de detresă respiratorie gravă la sugari; creşterea numărului cazurilor de bronşiolită dispneizantă la nou-născut; frecvenţa mai mare a manifestărilor epidemice după anii '80 în ţările cu un standard economic crescut, dar şi în cele aflate în curs de dezvoltare.

Absenţa argumentelor pentru ipoteza unei modificări a virulenţei agentului patogen justifică intensificarea fenomenelor de tip epidemic prin: modificările intervenite în modul de viaţă al populaţiei; influenţa promiscuităţii şi vieţii nesanogene colective; frecvenţa instituţionalizării copiilor de vârstă mică, urmare a contextului social nou; efectul aglomerărilor umane; modificările climatice ale mediului natural şi economic; dezvoltarea sistemului de transport în comun constituind

cauza unor contaminări precoce şi masive (efectul „inoculum"-ului).

Agentul etiologic

Virusul respirator sincițial aparține familiei *Paramiyxoviridae*, subgrupul *Metamyxovirus* şi genul *Pneumovirus*. Morfologic, VRS prezintă un înveliş de 150-300 nm, iar genomul său este constituit dintr-un singur lanț ARN şi codează 10 proteine specifice. ARN-ul viral este conținut într-o nucleocapsidă helicoidală, înconjurată de un înveliş lipidic care deține două glicoproteine F şi G; prin ultima, virusul se ataşează şi facilitează intrarea acestuia în celula gazdă (5, 10).

S-au identificat *un singur tip antigenic* şi două subtipuri distincte, A şi B, a căror semnificație clinică şi epidemiologică continuă să fie cercetată (9). Virusul creşte pe culturi unistratificate de țesuturi umane (Hep-2 sau HeLa) şi de maimuță, remarcându-se efectul citopatogen caracteristic, cu formarea unui sincițiu tipic, cu celule „pseudogigante" şi incluziuni acidofile, dar fără localizare intramembrană. Nu pot fi realizate culturi pe ou embrionat, ceea ce face dificil diagnosticul virusologic (27). În culturile de țesuturi, VRS poate fi evidențiat după 10 ore de la inoculare, prin utilizarea anticorpilor fluorescenți.

Izolarea virusului în culturi celulare sau titrarea anticorpilor specifici anti-VRS şi seroconversia lor sunt dificil de realizat şi necesită o durată lungă de timp (Tabelul III) (15). VRS este inactivat prin îngheț şi tratare cu eter la concentrații de 2%. Expunerea timp de 5 minute la temperatura de 55°C sau o oră la 37°C nu îl neutralizează. Virusul păstrează 1% din capacitatea de contagiozitate la 4°C timp de 7 zile sau la temperatura camerei, înglobat în produsul patologic, o perioadă de până la o oră. Virusul este prezent pe suprafețe poroase, îmbrăcăminte, țesături de hârtie, peste o oră de la contaminarea acestor suporturi. La nivelul tegumentului, infectivitatea acestuia descreşte proporțional cu gradul de umiditate, iar pH-ul optim de supraviețuire este 7,5. VRS nu este patogen pentru animalele de laborator, iar experimentele la om au fost efectuate, până în prezent, pe voluntari adulți.

Caracteristicile de patogenitate ale VRS sunt încă incomplet cunoscute. Inoculările la animalele de laborator au demonstrat că, după o incubație de 4-5 zile, se produce o replicare a virusului la nivel nazofaringian. Fără ca etapa de viremie să fie certă, se realizează migrarea de la celulă la celulă spre epiteliul tractului respirator inferior. Manifestările clinice constituie dovada cantonării virusului la acest nivel, semnalându-se, în mod particular la copiii cu imunodepresie, răspândirea lui şi în alte organe (ficat, rinichi, miocard).

Declanşarea mecanismelor imunitare se identifică cu formarea anticorpilor protectori, ca o consecință a fenomenelor imune mediate celular care vor împiedica persistența cantonării VRS la nivelul epiteliului respirator, dar nu şi a vindecării.

Procesul epidemiologic

Distribuția universală endemo-epidemică face ca infecția cu VRS să fie cauza majorității virozelor produse în sezonul rece al anului, la copii în primele 6 luni de viață.

Sursele de agent patogen sunt reprezentate de sugari sau adulți cu forme tipice sau atipice de boală. Primo-infecția se semnalează cel mai frecvent la copiii instituționalizați sau la cei de vârstă mică. Reinfecția este posibilă, mai ales după primul an de viață (68% la 1 an; 82,6%-100% la 2 ani; 33% peste 4 ani). Adulții prezintă forme clinice asemănătoare răcelii comune. Personalul medical poate reprezenta o sursă importantă de virus în cazul unor epidemii de tip nosocomial. Cu toate că din grupul *Pneumovirus* fac parte şi unele virusuri animale (VRS bovin, caprin), nu s-a confirmat, până în prezent, existența surselor animale.

Contagiozitatea în infecțiile cu VRS este foarte crescută, fiind afectați peste 90% dintre copiii unei colectivități în perioada derulării epidemiei (55). Această particularitate este determinată de eliminarea în cantitate mare şi pe o durată de peste 7 zile a virusului de către surse cu o circulație intensă a acestuia în colectivități, favorizată de contactul strâns dintre indivizi, deseori cu o receptivitate crescută.

Transmiterea VRS se realizează prin intermediul secrețiilor de la nivelul căilor respiratorii eliminate de diferite surse. *Modul direct*, favorizat de contactul strâns între indivizi, permite diseminarea virusului prin intermediul picăturilor mari de secreții şi mai puțin prin picături nuclei sau aerosoli. Autoinocularea (*self inoculation*) este posibilă ca urmare a vehiculării virusului prin intermediul mâinilor, la nivel conjunctival sau al cavităților nazale anterioare. Transmiterea VRS poate fi uşor de realizat nu numai în colectivități închise sau spital, dar şi în focare familiale, prin nerespectarea condițiilor de igienă, caz în care riscul de contaminare a copiilor receptivi este de 40% (23).

Tabelul III

Metode de evidențiere a virusului respirator sincițial

Metode	Produsul patologic
Cultură	Secreții*
Imunofluorescență directă	Țesuturi proaspete** Secreții
ELISA	Secreții
Imunohistochimie IF, imunoperoxidaze	Țesuturi congelate Țesuturi fixate cu formol
PCR	Secreții
Studii ultrastructurale	Secreții Țesuturi

* secreții faringiene sau traheale;

** țesuturi proaspete de plămân sau inimă.

Rata infecţiilor nosocomiale cu VRS, în perioadele epidemice, este de 26-47% pentru unităţile de nou-născuţi şi 20-40% la cele de îngrijire a copiilor mari. Acest fapt poate duce la un nivel crescut al deceselor prin infecţia cu VRS, de 4 la 23 nou-născuţi şi 37% pentru copiii cu antecedente de boală congenitală de cord. Contaminarea se poate produce în ambele sensuri, atât la personalul medical, cât şi la receptivii spitalizaţi, manevrele de îngrijire sau mâinile incorect decontaminate fiind o cauză principală de transmitere a agentului patogen (53, 56).

Receptivitatea este dependentă de factorii imuni specifici (de tip celular şi umoral), cât şi de cei ai apărării nespecifice, modificaţi ca urmare a particularităţilor organismului gazdă (28, 34). *Imaturitatea la nou-născuţi* favorizează creşterea riscului de contaminare virală şi obstrucţie bronhiolară. Fenomenele respiratorii sunt generate de diametrul redus al lumenului bronhiilor, la care se asociază condiţiile producerii excesive de forme virale filamentoase (41). Totodată, din punct de vedere imunologic, nou-născutul are particularitatea de a fi deficitar în producerea anticorpilor IgG faţă de glicoproteina G, asociată infectivităţii virale, ceea ce explică intensitatea cu care infecţia se extinde la nivelul căilor aeriene inferioare (43).

Anticorpii specifici materni nu au rol protector în infecţia cu VRS, fiind chiar un factor agravant prin formarea de complexe imune cu antigenele virale ale nou-născuţilor, prezente în exces la nivel pulmonar. Aceste complexe imune care activează polimorfonuclearele neutrofile determină eliberarea unor substanţe toxice sau mediatori chimici (superoxid, tromboxan A2), cu efect bronhoconstrictor (33, 37).

Răspunsul organismului la infecţie prin exagerarea mecanismelor imunitare celulare poate contribui, totodată, la producerea fenomenelor de bronhoconstricţie şi eliberarea de histamină. Rolul IgE anti-VRS este important în creşterea receptivităţii la copii în primele zile de viaţă şi manifestarea bolii în forme severe. Factorii genetici pot fi responsabili totodată de hiperreactivitatea nou-născuţilor la infecţiile cu VRS.

Primo-infecţia determină apariţia anticorpilor secretori şi serici specifici anti-VRS, dar care se menţin la titruri scăzute, pentru ca la vârsta de 1-8 luni acestea să devină protectoare în proporţie de 15-25%. *Reinfecţia*, explicată prin lipsa unui răspuns imun protector eficient cu ocazia primo-infecţiei, va genera un răspuns mai bun prin creşterea titrului anticorpilor secretori (25). Imunitatea faţă de infecţia cu VRS va fi mai puternică numai după multiple treceri prin boală, printr-un efect cumulativ, ceea ce justifică receptivitatea redusă la adulţi (19, 42). Infecţia cu VRS nu stimulează producerea nivelurilor detectabile de interferon α în secreţiile nazale, explicând astfel rolul minor al acestuia în mecanismele de apărare (Tabelul IV).

Imunitatea postvaccinală este variabilă. Copiii de 2-12 luni care au primit un vaccin cu virus omorât vor prezenta titruri înalte de anticorpi fixatori de complement, dar moderate pentru cei neutralizanţi, ceea ce poate genera inducerea unor forme grave de boală. Explicaţia constă în faptul că preparatul vaccinal poate determina o sensibilizare imunologică şi, în consecinţă, manifestări clinice severe.

În cadrul acestui mecanism, pe de o parte, vaccinul stimulează formarea de anticorpi, urmată de o reacţie antigen-anticorp neimunizantă şi chiar dăunătoare. De altă parte, vaccinarea persoanelor contaminate anterior cu VRS sălbatic duce la proliferarea limfocitară exagerată faţă de antigenele virale (asemănător cu vaccinarea antirujeolă), antrenând un răspuns selectiv în anticorpi, care izolează virusul fără să-l neutralizeze sau să împiedice diseminarea lui de tip sinciţial (59).

Forma de manifestare a procesului epidemiologic al infecţiilor cu VRS este, în principal, de epidemie anuală hibernală în zonele temperate. Cazurile sporadice apar frecvent în octombrie şi noiembrie, iar apoi se constituie epidemia, în decembrie şi ianuarie, pe o perioadă variabilă de 1-5 luni de zile.

Tabelul IV

Schema protecţiei imunitare în primo-infecţiile şi reinfecţiile cu virus respirator sinciţial

Perioada de viaţă	Tipul de protecţie imunitară	Receptivitatea şi tipul infecţiei
• nou-născuţi	↗ Ac. serici materni ↗ Ac. locali protectori (IgA)	↙ infecţiile căilor aeriene inferioare ↙ infecţiile căilor aeriene superioare
• > 2 luni	↙ Ac. protectori materni ↗ protecţia prin ac. locali (IgA)	↗ infecţiile căilor aeriene inferioare ↙ receptivitate, dar nu totală
• adulţi	↗ Ac. serici protectori prin efect cumulativ după mai multe reinfecţii	↙ receptivitate.

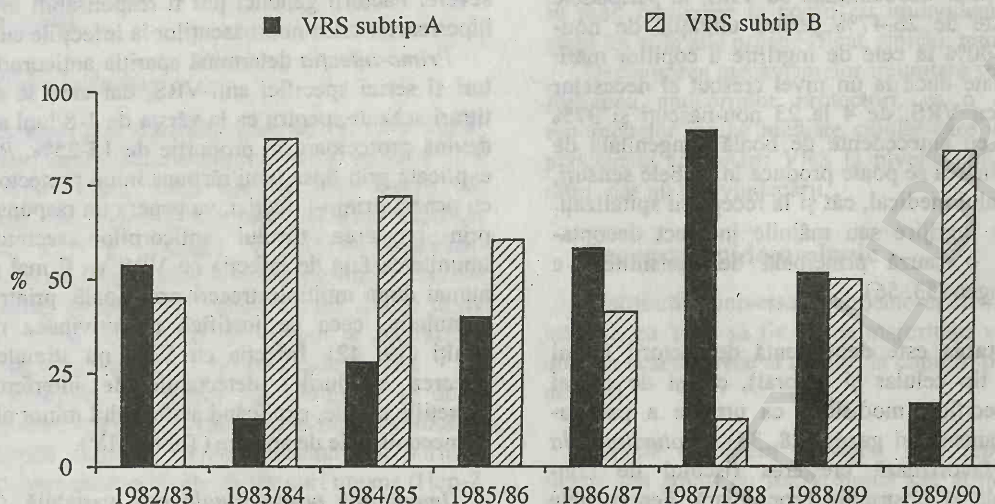


Fig. 2. *Circulația virusului respirator sincițial grupurile A și B în diferite etape epidemice (1982-1990, Caën-Franța)*

În funcție de tipul de VRS circulant și de nivelul imunității populației infantile, epidemiile prezintă caracteristici anuale și regionale. Schimbarea tipului de virus dominant este progresivă și poate persista pe o perioadă de 5 ani, astfel încât, dacă frecvența tulpinilor tip A crește, proporția celor de tip B descrește (Fig. 2) (24, 44). Repartiția tulpinilor de VRS A/B este diferită în variatele regiuni ale Europei și în America de Nord, ceea ce caracterizează modul de răspândire al virusului de tip populațional, regional, național sau continental. Mai recent, VRS(A) a fost împărțit în 4 subgrupuri care circulă concomitent în cursul unei epidemii de iarnă, iar tulpina de VRS(B) are 2 componente circulante: B_1 și B_2 (care este mai puțin răspândită) (18, 35).

În cursul epidemiilor, răspândirea virusului în populație este variată, 44% dintre colectivitățile familiale fiind afectate și 45% dintre membrii lor (22). După vârstă, 20% dintre copii de vârstă școlară și 3-5% dintre adulții sănătoși pot fi contaminați cu VRS (20). Proporția persoanelor care trec prin reinfecție este importantă din punct de vedere epidemiologic, deoarece 8/10 cazuri sunt clinic asimptomatice sau se manifestă sub forma clinică a unei infecții minore a căilor aeriene superioare (47).

Între **factorii favorizanți** ai procesului epidemiologic în infecția cu VRS, se remarcă cei climatici, care imprimă caracterul de sezonalitate în manifestarea bolii (62). Astfel, zonele temperate sunt supuse riscului epidemiilor la începutul toamnei, în perioada de toamnă târzie, iarna și primăvara, dar niciodată vara. În zonele din emisfera nordică, VRS a fost izolat accidental în lunile august și septembrie, vârful manifestărilor epidemice fiind semnalat în februarie sau martie. Cazurile sporadice urbane sunt determinate de VRS A sau B, fiecare subgrup predominând într-o proporție de 10/1. La tropice sau zonele subtropicale, infecția cu VRS poate fi epidemică în sezonul ploios (iunie-decembrie) sau poate fi cauzată de unele manifestări religioase care favorizează aglomerări de populație.

Semne clinice de recunoaștere

Virusul respirator sincițial produce, în mod selectiv, infecția celulelor cilindrice ciliate ale arborelui respirator, iar la nou-născut poate fi prezent în monocitele sangvine circulante. *Incubația* este între 2 și 4 zile, iar *invazia* se caracterizează printr-un *debut* marcat de prezența semnelor de: rinită, otită, laringită, bronșită, și ulterior, de bronșiolită și pneumonie (3). Bronșiolita constituie forma tipică de infecție cu VRS la nou-născut. Obstrucția bronșiolară se traduce prin: tuse, polipnee și dificultăți respiratorii. Starea generală este relativ influențată, creșterea febrei este inconstantă, iar tulburările digestive de însoțire sunt frecvente. Indicele de gravitate poate fi stabilit, în timpul evoluției bolii, prin analiza a 5 semne clinice și radiologice: opacitate alveolară, dificultăți respiratorii, prematuritate, intoleranță alimentară și cianoză (7).

Fenomenele clinice impun spitalizarea a 1-2% dintre copiii afectați de infecția cu VRS. Insuficiența respiratorie gravă poate să apară la prematuri și sugarii de 2-3 luni cu afecțiuni respiratorii în antecedente. Apneea apare la 20% dintre cazuri și poate genera decesul subit (30). Formele grave pot fi înregistrate în cursul fiecărei epidemii în relație cu circulația VRS(A) (45).

La nou-născut infecția este condiționată de prematuritate și are o evoluție mai puțin caracteristică, comparativ cu formele semnalate la sugar (31). Copilul în vârstă de peste 1 an poate prezenta o infecție cu VRS în contextul unei patologii cronice pulmonare, digestive, genetice sau imunitare (46). Complicațiile prin suprainfecție bacteriană sunt semnalate în 0,6% din cazuri, în proporție mai redusă comparativ cu alte viroze respiratorii sau gripă (8, 12). Letalitatea prin infecțiile cu VRS corect asistate este de 0,5%.

După un interval lung de timp de la infecția cu VRS pot apărea manifestări alergice, modificări ale funcției respiratorii, hiperreactivitate bronșică (39).

La adulții sănătoși, formele clinice caracteristice sunt cele cu evoluție benignă (51). Receptivitatea cea mai crescută pentru infecția cu VRS o înregistrează imunodeprimații și persoanele vârstnice (16). La bolnavii cu grefă medulară letalitatea poate ajunge la 50%, iar vârstnicii riscă să rămână cu insuficiență respiratorie cronică (13, 48).

Prevenţia

Măsurile prin care se realizează *prevenţia generală* vizează supravegherea populaţiei cu risc şi evitarea apariţiei sau extinderii epidemiilor în sezonul rece (14).

Metodele de prevenţie nespecifică urmăresc creşterea rezistenţei copiilor aflaţi la vârste foarte mici printr-o alimentaţie adecvată, de cele mai multe ori recomandându-se a fi naturală, pe o perioadă lungă de timp şi prin reducerea numărului de spitalizări în secţiile de pediatrie.

Se pune tot mai mult accentul, în prezent, pe întârzierea perioadei de instituţionalizare a copiilor sau crearea unor unităţi (creşe, grădiniţe) în care numărul contacţilor să fie cât mai mic.

Pentru unităţile de îngrijire a copiilor (spitale, secţii de pediatrie, de asistenţă medico-socială), se va evita crearea aglomerărilor, limitarea numărului vizitatorilor, creşterea rezistenţei nespecifice şi reducerea riscului de degradare a porţii de intrare reprezentate de mucoasa căilor respiratorii (38).

De asemenea, se va evita transmiterea VRS, prin folosirea mănuşilor, halatelor, protecţia suplimentară cu masca ochi-nas pentru reducerea riscului de autoinoculare şi decontaminarea frecventă a mâinilor (36, 61).

Prevenţia specială prin administrarea de antibiotice şi preparate antivirale nu este recomandată (60). Utilizarea imunoglobulinelor standard este însă considerată benefică atât în realizarea unei prevenţii speciale, cât şi în scop terapeutic (21). Globulinele umane imune cu un înalt titru de anticorpi neutralizanţi anti-VRS, administrate intraperitoneal sau nazal, au fost aplicate experimental la animale, iar rezultatele au fost promiţătoare.

Prevenţia specifică cu administrare intravenoasă a Ig specifice reduce semnificativ riscul infecţiei la copii şi diminuează rata de spitalizare a acestora. Academia Americană de Pediatrie recomandă administrarea acestor preparate (produsul Respi Gam) la prematuri şi copii cu vârsta sub 2 ani având în antecedente afecţiuni pulmonare cronice (29).

Utilizarea anticorpilor monoclonali în prevenţia şi terapia infecţiilor cu VRS este în curs de evaluare, beneficiile constând în posibilitatea administrării pe cale intramusculară şi direcţionarea efectului asupra epitopilor implicaţi în imunitatea specifică faţă de VRS (50, 52, 58).

Preparatele vaccinale anti-VRS sunt utile pentru prevenirea formelor severe de boală la nou-născuţi şi sugari (4, 49). Experimentarea unor vaccinuri candidate beneficiază de faptul că VRS se poate replica pe mai multe gazde animale. Din experienţa acumulată, rezultă că un vaccin antiinfecţie cu VRS eficient trebuie să fie imunogen în prezenţa anticorpilor materni, să asigure o protecţie încrucişată pentru grupurile A şi B ale VRS şi epidemiologic, să dovedească capacitatea de a reduce morbiditatea şi mortalitatea (56).

În 1969, Chin *et al.* şi Fulginiti *et al.* au experimentat *vaccinul cu virus omorât*, prin tratare cu formol şi adaos de săruri de aluminiu ca adjuvanţi. Acest tip de vaccin producea o seroconversie în proporţie de sub 50% şi copiii receptori prezentau complicaţii bronhopulmonare în timpul contactului cu VRS sălbatic. Tratarea cu formol a vaccinului afecta epitopii imunogeni. În prezent, se experimentează un preparat purificat, tratat cu beta-propiolactonă, acid ascorbic, detergenţi sau iradiere cu ultraviolete.

Belshe *et al.*, în 1982, au prezentat rezultatele utilizării unui *vaccin cu virus viu atenuat*, obţinut prin pasaje ale VRS pe fibroblaşti diploizi umani. Tulpinile vaccinale au dovedit instabilitate genetică şi imunogenitate redusă. O variantă a acestui tip de vaccin include mutanţi termostabili ai VRS obţinuţi prin mutageneză chimică cu imunogenitate ridicată şi absenţa reacţiilor adverse cu semnificaţie clinică. Rezultate bune s-au obţinut şi cu o tulpină de VRS-mutant adaptat la temperaturile joase.

Întrucât vaccinurile cu VRS viu atenuat constituie direcţia cea mai promiţătoare a prevenţiei specifice, a crescut interesul pentru obţinerea unor mutanţi stabili imunogeni şi areactogeni. Pornind de la descoperirea glicoproteinelor F şi G cu rol major în imunogeneză, Walsh *et al.*, în 1987, au elaborat *vaccinul pe bază de subunităţi*, cu o variantă care foloseşte glicoproteinele F şi G în *stare nativă* şi o alta în care acestea sunt obţinute prin *recombinare genetică*. Un asemenea vaccin capătă valenţe protective suplimentare dacă include glicoproteinele F şi G în asociere cu nucleoproteina N şi proteina M2.

Vaccinul viu recombinant, folosind ca vector poxvirusurle, adenovirusurile sau virusul Vaccinia, a fost experimentat, în ultimii ani, de numeroase colective de cercetători. Mai multe variante ale unui asemenea vaccin se află în experimentare pe oameni.

Ca urmare a studiilor de biologie moleculară s-au identificat structurile peptidice antigenice ale VRS şi astfel s-a reuşit prepararea de *vaccinuri din polipeptide sintetice* care, deşi cu rezultate semnificative, se află la nivelul experimentelor pe animale de laborator (17, 57). Cercetările efectuate cu aceste tipuri de vaccin au evidenţiat faptul că se pot obţine preparate cu eficienţă imunologică ridicată, dar, până în prezent, continuă să fie reactogene (32).

Bibliografie

1. Abzug M.J., Beam A.C. *et al.*: Viral pneumonia in the first month of life; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1990, 9, 881-885
2. Agius G., Dindinaud G., Biggar R.J. *et al.*: An epidemic of respiratory syncytial virus in elderly people: clinical and serological findings; *J. Med. Virol.*, 1990, 30, 117-127.
3. Andreade M.A., Hoberman A., Glustein J. *et al.*: Acute otitis media in patients with bronchiolitis; *Pediatrics*, 1998, 101, 617-619
4. Anderson L.J.: Strains of respiratory syncytial virus: implications for vaccine development, *Medical Virology*, L. de la Maza, E.M. Peterson (coord.), vol. 9, Plenum Press, New York, 1990, 187-205

5. Anderson L.J., Hendry R.M., Pierik L.T.: Multicentric study of strain of respiratory syncytial virus; *J. Infect. Dis.*, 1991, 163, 687-692
6. Berman S.: Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries; *Rev. Infect. Dis.*, 1991, 13, S 454-S 462
7. Black-Payne C.: Bronchiolitis. În: *Pediatric Respiratory Disease and Treatment*, Hilman B.C., Saunders (coord.), Philadelphia, 1993, 205-218
8. Bouvier-Collle M. *et al.*: Mort subite du nourrisson: épidémiologie; *Rev. Prat.*, 1992, 42, 1731-1736
9. Cane P.A., Pingle C.R.: Molecular epidemiology of human respiratory syncytial virus; *Semis. Virol.*, 1995, 6, 371-378
10. Collins P.L., McIntosh K., Chanock R.M.: Respiratory syncytial virus. În: Fields B.N., McIntosh K., Chanock R.M., (coord.), *Virology*, ediţia a III-a, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995, 1313-1351
11. Dolin R.: Infections respiratoires courantes. În: *Principles of internal medicine*, Tr. Harrison (coord.); 3rd edition, Flammarion Médicine-Sciences, 1992, 700-705
12. Downham M., Gardner P.S., McQuilliu J. *et al.*: Role of respiratory viruses in childhood mortality; *BMJ*, 1975, 1, 235-239
13. Dowell S.F., Anderson L.J., Gary H.E. *et al.*: Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults; *J. Infect. Dis.*, 1996, 174, 456-462
14. Englund J.A.: Prevention strategies for respiratory syncytial virus: passive and active immunization; *J. Pediatr.*, 1999, 135, 1, S 38-44
15. Engler H.D., Preuss J.: Laboratory diagnosis of respiratory syncytial virus infection in 24 hours of utilizing shell vial cultures; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 2165-2167
16. Falsey A.R., Treanor J.J., Betis R.G.: Viral respiratory infections in the institutionalized elderly: Clinical and epidemiologic findings; *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1992, 40, 115-119
17. Falsely A., Walsh E.: Safety and immunogenicity of the respiratory syncytial virus subunit vaccine; *Vaccine*, 1996, 14, 1214-1218
18. Freymuth F., Pettjean J.: Epidemiologie et diagnostic des infections à virus respiratoire syncytial; *Med. Mal. Infect.*, 1992, 22, 83-87
19. Garvie D.G., Gray J.: Outbreak of respiratory syncytial virus infection in the elderly; *BMJ*, 1980, 281, 1253-1259
20. Groothuis J.R., Salbenblatt C.K., Sauer B.: Severe respiratory syncytial virus infection in older children; *Am. J. Dis. Child.*, 1990, 144, 346-348
21. Groothuis J.R., Simoes E.A., Sevin M.J. *et al.*: Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children; *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 1524-1530
22. Hall C.B., Gelman J.M., Biggar R. *et al.*: Respiratory syncytial virus infection within families; *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 414-419
23. Hall C.B., Douglas R.G.: Modes of transmission of respiratory syncytial virus; *J. Pediatr.*, 1981, 99, 100-103
24. Hall C.B., Walsh E.E., Schnabel K.C. *et al.*: Occurrence of groups A and B of respsiratory syncytiall virus over 15 years. Associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children; *J. Infect. Dis.*, 1990, 162, 1283-1290
25. Hall C.: Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus; *J. Infect. Dis.*, 1991, 163, 693-698
26. Hall C.B., Mc Carthy C.A.: Respiratory syncytial virus. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1782-1801
27. Halsted D.C., Todd S., Fritch G.: Evaluation of five methods for respiratory syncytial virus detection; *J. Clin. Microbiol.*, 1990, 28, 1021-1025
28. Harrington R.D., Hooton T.M., Hackman R.C.: An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center; *J. Infect. Dis.*, 1992, 165, 987-993
29. Hemming V., Prince G., Grotthuis J. *et al.*: Hyperimmune globulins in prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995, 8, 22-33
30. Henderson F.W., Clyde W.A., Collier A.M. *et al.*: The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice; *J. Pediatr.*, 1979, 95, 183-191
31. Holberg C.J., Wright A.L., Martinez F.D. *et al.*: Risk factors for respiratory syncytial virus – associated lower respiratory illnesses in the first year of life; *Am.J. Epidemiol.*, 1991, 133, 1135-1151
32. Hruby D.E.: Vaccinia virus vectors: New strategies for producing recombinant vaccines; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1990, 3, 153-170
33. Isaacs D., Bangham C.R.M., McMichael A.J.: Cell-mediated cytotoxic response to respiratory syncytial virus in infants with bronchiolitis; *Lancet*, 1987, 2, 769-771
34. King J.C.: Community respiratory viruses in individuals with human immunodeficiency virus infection; *Am. J. Med.*, 1997, 102, 19-24
35. Law B., Carvalho V.D.: Respiratory syncytial virus infections in hospitalized canadian children. Regional differences in patient populations and management practices; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1993, 12, 659-663
36. Leclair J.M., Freeman J., Sullivan B.F. *et al.*: Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through compliance with glove and gown isolation precautions; *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 329-334
37. Levine S.J.: Bronchial epithelial cell-cytokine interaction in airway inflammation; *Ann. Intern. Med.*, 1995, 123, 288-304
38. Madge P., Paton J.Y., McColl J.H.: Prospective controlled study of four infection control procedures to prevent nosomial infection with respiratory syncytial virus; *Lancet*, 1992, 340, 1079-1083

39. Martinez F.D.: Viral infections and the development of asthma; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151, 1644-1647
40. McIntosh K.: Pathogenesis of severe acute respiratory infections in the developing world. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus; *Rev. Infect. Dis.*, 1991, 13, S 492- S 500
41. Meert K., Heidemann S., Abella B *et al.*: Does prematurity alter the course of respiratory syncytial virus infection?, *Crit. Care Med.*, 1990, 18, 1357-1359
42. Morales F., Calder M.A., Inglis J.M. *et al.*: A study of respiratory infections in the elderly to assess the role of respiratory syncytial virus; *J. Infect.*, 1983, 7, 236-247
43. Muelenaer P.M., Henderson F.W., Hemming V.G. *et al.*: Group-specific serum antibody responses in children with primary and recurrent respiratory syncytial virus infections; *J. Infect. Dis.*, 1991, 164, 15-21
44. Mufson M.A., Belshe B. *et al.*: Respiratory syncytial virus epidemics: variable dominance of subgroup A and B among children; *J. Infect. Dis.*, 1991, 29, 162-165
45. Mulholland E.K., Olinsky A., Shann F.A.: Clinical findings and severity of acute bronchiolitis; *Lancet*, 1990, 335, 1259-1261
46. Nachman S.A., Navaie-Waliser M., Qureshi M.Z.: Rehospitalization with respiratory syncytial virus after neonatal intensive care unit discharge. A 3-year follow-up; *Pediatrics*, 1997, 100, 8
47. Nicolai T., Pohl A.: Acute viral bronchiolitis in infancy: epidemiology and management; *Lung*, 1990, Suppl., 296-405
48. Orga P.L., Patel J.: Respiratory syncytial virus infection and the immunocompromised host; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1988, 7, 246-249
49. Pothier P.: Virus respiratoire syncytial et réponse immunitaire: du diagnostic de l'infection aux perspectives de vaccination; *Pédiatrie*, 1991, 46, 1-4
50. Reinert P.: De la prévention au traitment des infections à virus respiratoire syncytial; *Pédiatrie*, 1991, 46, Suppl., 10-13
51. Spelman D.W., Stanley P.A.: Respiratory syncytial virus pneumonia in adults; *Med. J. Aust.*, 1983, 1, 430-431
52. Subramanian K.N., Weisman L., Rhodes T. *et al.*: Safty, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia, MEDI-493 Study Group; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1998, 17, 110-115
53. Takimoto C.H., Cram D.L., Root R.K.: Respiratory syncytial virus infections on an adult medical ward; *Arch. Intern. Med.*, 1991, 151, 706-708
54. Teodorovici Gr., Oană C., Moroşanu V. *et al.*: Episod epidemic nosocomial cu virus sinciţial respirator; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1983, 3, 431-434
55. Tristram D.A., Welliver R.C.: Respiratory syncytial virus. În: *Manual of Clinical Microbiology*, Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A (coord.), ediţia a VI-a, ASM Press, Washington D.C., 1995, 93, 2-9
56. Tristram D.A., Welliver R.C.: A vaccine for RSV: Is it possible?, *Contemp. Pediatr.*, 1996, 13, 3, 47-63
57. Watt P.J., Robinson B.S., Pringle C.R. *et al.*: Determinants of susceptibility to challenge and the antibody response of adult volunteers given experimental respiratory syncytial virus vaccines; *Vaccine*, 1990, 8, 231-236
58. Weltzin R., Traina-Dorge K., Soike J.Y. *et al.*: Intranasal monoclonal IgA antibody to respiratory syncytial virus protects rhesus monkeys against upper and lower respiratory tract infection; *J. Infect. Dis.*, 1996, 174, 256-261
59. Wertz G., Sullender W.: Approaches to immunization against respiratory syncytial virus; *Biotechnology*, 1992, 20, 151-176
60. *** Report of the Committee of Infectious Diseases: *Respiratory syncytial virus*. Peter G., Redbook, Ed. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics, 1997, 443-447
61. *** The Prevent Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis, *Pediatrics*, 1997, 99, 93-99
62. *** CDC. Update: Respiratory syncytial virus activity – United States, 1997-1998 season, *MMWR*, 1997, 46, 1163-1165

Adenoviroze

Doina Azoicăi

Date generale

Adenovirusurile sunt agenți patogeni cu o mare răspândire și cu tropism predominant pentru căile respiratorii, determinând o gamă variată de stări morbide la sugari, copii și tineri adulți.

Interesul actual pentru extinderea cercetărilor asupra adenovirusurilor constă în studierea rolului în producerea leziunilor tumorale și a fenomenelor de latență la nivelul diverselor celule ale gazdei.

Primele izolări ale adenovirusurilor au fost realizate de Row *et al.*, în 1953, ca urmare a utilizării în culturi de țesuturi a unor fragmente amigdaliene și vegetații adenoide umane obținute de la cazurile operate (35). Apariția spontană a unui efect citopatic în culturile celulare a sugerat existența unui nou microorganism. Inițial, el a fost denumit „agent de degenerescență adenoidiană", fără însă a se face corelația cu afecțiunile respiratorii care a fost stabilită ulterior, în 1954, de către Hillemann și Werner. Cercetările lui Huebner *et al.* au permis izolarea a 143 tulpini din produse prelevate de la civili și militari cu manifestări respiratorii, care s-au dovedit a prezenta proprietăți biologice comune și unele diferențe serologice. Prin extinderea studiului acestor virusuri s-a stabilit existența unui număr mare de tipuri serologice, precum și o varietate de manifestări clinice determinate de pantropismul acestora (33). Rozen *et al.*, în 1967, propun adăugarea la multitudinea tulpinilor izolate de la organismele umane a altor tipuri neclasificate până în momentul respectiv, precum și unele izolate de la animale.

În evoluția metodelor de evidențiere și clasificare a adenovirusurilor, acestea au primit numeroase denumiri, cum ar fi cea de virusuri adeno-faringo-conjunctivale, după localizarea anatomică mai frecventă a infecțiilor pe care le provoacă. Ulterior, pentru evitarea confuziei cu alte denumiri ale unor infecții respiratorii virale, Organizația Mondială a Sănătății a stabilit pentru acești agenți patogeni termenul de adenovirusuri.

Cercetările lui Huebner efectuate pe voluntari au confirmat ipoteza lui Hillemann care atribuie rolul important al adenovirusurilor în producerea infecțiilor respiratorii la militari și civili (33, 52).

Enders, utilizând culturi de celule renale de om, izolează în 1954 același agent patogen provenit din produsul enteric al unui copil cu exantem similar cu cel din rujeolă, însoțit de conjunctivită și adenopatie. Berge *et al.* izolează un tip serologic nou pe care îl denumesc tipul 7, iar Jawetz, de la bolnavi cu kerato-conjunctivită, evidențiază tipul 8. Ulterior au fost identificate și alte serotipuri: 9 și 11 (Kibrick *et al.*), 10 (Rowe și Henebner) sau un adenovirus de origine simiană (Hull *et al.*), 3 (Werner), 19 (Jdanov și Dreizin), 2 (Aderca și Ianconescu) etc.

După numeroasele încercări de clasificare a adenovirusurilor, s-au realizat studii care au evidențiat anumite proprietăți oncogene ale acestora, ceea ce a influențat activitatea ulterioară în direcția obținerii unor preparate imunizante. S-a realizat în acest sens o clasificare a tulpinilor de adenovirusuri după potențialul lor oncogen (grupa A – puternic oncogenă: tulpinile 12, 18, 31; grupa B – mediu oncogenă: 3, 7, 11, 14, 16, 21; grupa C – slab oncogenă: 1, 2, 5, 8, 24 (5). În 1968, Șt. Nicolau semnalează că este posibil ca și alte adenovirusuri numite „banale" să dobândească proprietăți care să genereze producerea unor carcinoame (exemplu, tulpina 3). Rezultatele unor cercetători japonezi relevă capacitatea adenovirusurilor de a forma hibrizi prin izolarea de tulpini mixte, cu proprietăți comune. Tipul 7, cultivat în asociere cu tulpina simiană SV 40 (care deține un rol de helper), generează un hibrid ce conține un genom din tulpina SV 40, încapsulată într-o capsidă de adenovirus 7. Continuarea obținerii de hibrizi a demonstrat că aceste structuri defective, care nu posedă virus infectant, au proprietatea de a modifica *in vitro* celulele de hamster, generând tumori (53).

Cercetările ulterioare au fost consacrate tehnicilor de obținere a preparatelor vaccinale la care riscul oncogen să fie înlăturat. Aceste perspective au fost deschise de Chanoch, Edmonston, Peterson și Norby în 1968, prin prepararea primului vaccin cu virus viu atenuat. Paralel cu preocupările pentru perfecționarea preparatelor imunizante, cercetările genetice au permis cunoașterea unor particularități structurale noi ale adenovirusurilor (50).

Adenovirozele au o răspândire largă, în numeroase zone geografice (30). Primele semnalări ale unor manifestări epidemice sau sporadice au fost efectuate în SUA și, ulterior, în Europa, Asia și Africa.

Răspândirea diverselor tipuri de adenovirusuri este variabilă după teritoriile și momentul evaluării. Astfel, în anumite regiuni, pot predomina cel puțin 8 serotipuri, altele aflându-se în stare de latență. Cele mai răspândite serotipuri sunt 1, 2, 5, 6 și mai rar 3, 4, 7, care se pot găsi ca tulpini latente în țesuturile amigdaliene și vegetațiile adenoidiene.

Persistența adenovirusurilor în țesutul limfoid relevă, din punct de vedere epidemiologic, riscul ca sub influența anumitor factori să se producă epidemii prin manifestarea infecției acute la persoanele purtătoare (31). Totodată, se remarcă o răspândire diferită a tipurilor de virus după caracteristicile organismului gazdă, respectiv adenovirusurile 4 și 7 sunt prevalente în colectivitățile de militari și 1, 2, 5, 6 la copii (1). Studiile seroepidemiologice au precizat că tipul 8 este mai frecvent semnalat la copiii din Japonia, determinând sindroame febrile respiratorii, gastrointestinale sau conjunctivite membranoase (46). Hillemann *et al.* (22) apreciază că 50% dintre copiii de până la 5 ani sunt contaminați cu cel puțin un tip de adenovirus (Fig. 1). Nivelul cel mai crescut al anticorpilor anti-adenovirusuri se înregistrează la persoanele de 20-25 de ani, iar spre vârsta de 60 de ani titrurile scad la o valoare de 20%. Dreizin *et al.* (23) raportează o prevalență a adenovirusurilor în 20% dintre infecțiile acute respiratorii virale la copiii sub 3 ani, 12% la cei de peste această vârstă și 3% la adulți. În SUA, în perioada 1950-1960, mai mult de 10% dintre recruți au trecut printr-o infecție cu adenovirusuri cauzând 90% dintre pneumoniile ce au determinat spitalizarea bolnavilor. După 1971, o dată cu introducerea vaccinării cu un

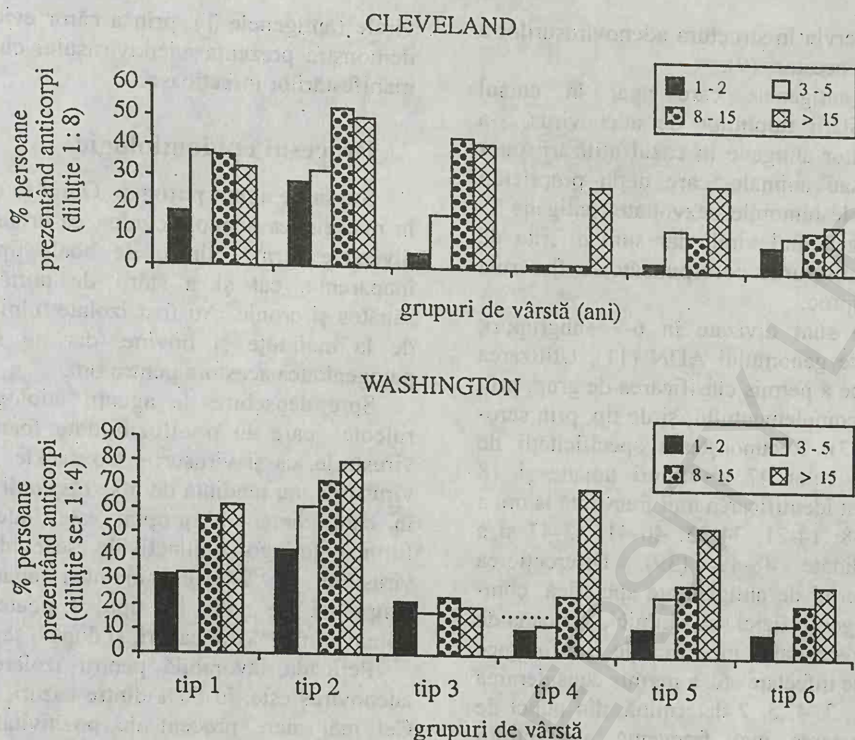


Fig. 1. *Prevalenţa anticorpilor anti-adenovirusuri, după grupul de vârstă şi tulpină circulantă, în SUA (Cleveland şi Washington – 38)*

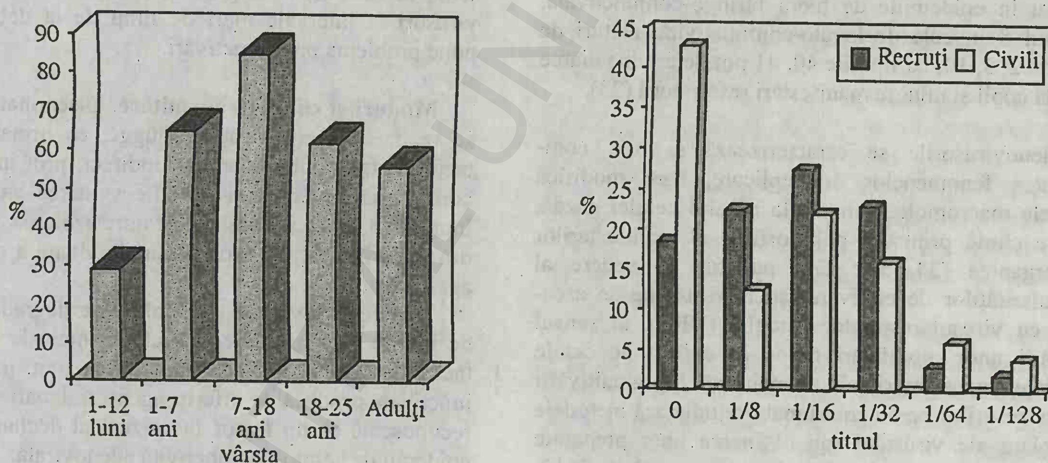


Fig. 2. *Prevalenţa anticorpilor anti-adenovirusuri în România, la diverse grupuri de vârstă sau categorii de recruţi şi civili (28)*

preparat viu atenuat cu administrare orală, această categorie de persoane a fost protejată faţă de adenovirusurile serotip 4 şi 7. În 1999 (după întreruperea imunizărilor încă din 1996), s-a constatat reemergenţa infecţiilor respiratorii adenovirale, care a determinat afectarea a 10-12% dintre recruţi, soldate şi cu decese, ceea ce a dus la reconsiderarea programelor vaccinale (19, 37).

Cercetările realizate în România relevă faptul că 80% dintre persoanele studiate prezentau anticorpi pentru serotipurile 3, 4, 5, 7 şi 12 (47). Se estimează totodată că, din totalul bolilor respiratorii acute, 2,4% la adulţi şi 4,5% la copii au ca etiologie infecţia cu adenovirusuri (28, 32) (Fig. 2).

Frecvenţa crescută a îmbolnăvirilor cauzate de adenovirusuri, polimorfismul clinic şi al complicaţiilor bronhopulmonare care explică complexitatea unor aspecte epidemiologice sau clinice, antrenând pierderi importante medicale şi socioeconomice, justifică continuarea evaluărilor în domeniul infecţiilor cu aceşti agenţi patogeni (10, 13).

Agentul etiologic

Adenovirusurile au o structură complexă de tip ADN şi diametru de 70-80 nm (7). Ele aparţin genului *Mastadenovirus*, fiind identificate până în prezent 47 de serotipuri. Morfologia caracteristică icosaedrică, în curs de identificare, constă în diferenţierea unor componente reprezentate de hexoni (subunitate majoră a capsidei), pentoni (subunităţi prezente la cele 12 unghiuri ale icosaedrului) şi fibră (porţiune proiectată care se termină cu o protuberanţă). Hexonii prezenţi la nivelul învelişului proteic deţin determinanţii antigenici specifici de tip, iar pentonii – pe cei de grup. Fibra de la nivelul protuberanţei conţine antigeni specifici de tip şi anumiţi antigeni specifici de grup. Individualizarea

antigenelor care intervin în structura adenovirusurilor a permis diferențierea acestora (9).

În afară de antigenele care apar în cursul multiplicării majorității tulpinilor de adenovirus, s-a constatat apariția altor antigene în cazul utilizării unor serotipuri umane sau animale, care dețin proprietăți oncogene. Antigenele tumorale dezvoltate (antigene T) sunt derivate din genomul viral, dar sunt diferite de acesta, deoarece antiserurile corespunzătoare fiecăruia nu reacționează reciproc.

Adenovirusurile sunt divizate în 6-7 subgrupuri, după particularitățile genomului ADN (11). Utilizarea metodelor serologice a permis clasificarea de grup, prin reacția de fixare a complementului, și de tip, prin seroneutralizare (21, 43). Recunoașterea specificității de grup sau de tip a celor 47 serotipuri umane și 18 animale a determinat identificarea mai frecventă la om a adenovirusurilor 1-8; 14-21; 34-35; 40-41; 43-47 și a serotipurilor candidate 48-49 (39). Diferențierea tipurilor după: criteriul de antigenitate specifică, comportament față de agenții fizici sau chimici, perioada de latență în culturile celulare, modificările morfologice provocate în celulele infectate etc. a permis considerarea că serotipurile 1, 2, 3, 4, 5, 7 determină, din punct de vedere clinic, afectarea mai frecventă a țesutului adenodian la copil și persistența îndelungată la acest nivel, generând infecția latentă. Totodată, tipul 3 este implicat în epidemiile de febră faringo-conjunctivală; serotipul 8 în cele de kerato-conjunctivită, alături de tulpinile 2, 3, 10, iar tipurile 40, 41 pot determina diaree acută la copil și minore manifestări respiratorii (23).

Adenovirusurile se caracterizează și prin complexitatea fenomenelor de replicare, care modifică sintezele macromoleculare de la nivelul celulei gazdă, traduse clinic printr-un polimorfism al manifestărilor multiorganice (34, 54). Din punctul de vedere al particularităților de cultivare, adenovirusurile se aseamănă cu virusul respirator sincițial (VRS), în sensul realizării unor modificări tipice în culturi de celule epiteliale umane sau rinichi de maimuță. Lipsa cultivării adenovirusurilor pe ou embrionat prejudiciază metodele de izolare ale virusului sau obținerea unor preparate imunizante. Cu excepția tulpinilor oncogene 3, 5, 7, 12, 18, 31, aceste virusuri nu sunt patogene pentru animalele de laborator (14).

Rezistența adenovirusurilor la antibiotice și eter determină adoptarea anumitor strategii de prevenție și terapie. Totodată, adenovirusurile sunt prezente în mediu mai multe luni, rezistă la temperaturi de –30°C, iar în condiții termice obișnuite rămân active 4 luni, la un pH de 6,0-9,0. Inactivarea lor se poate realiza la temperaturi de peste 56° sau prin tratare cu fenol 5%, cloramină 1% și apă oxigenată. Adenovirusurile pot induce 3 tipuri de interacțiuni cu celula gazdă: litică, de latență, transformare oncogenă (18). Infecția litică la nivelul celulelor epiteliale umane generează moartea celulară și producerea a 10.000 – 1 milion copii virale/celulă, dintre care 1-5% sunt infectante.

Latența sau infecția cronică evoluează la nivelul celulelor țesutului limfatic, ceea ce va genera o manifestare clinică inaparentă. Transformarea oncogenă constă în integrarea ADN-viral în celulă, fără producerea virionilor infectanți, derulându-se numai etapa inițială a ciclului de rep!'care virală. În toate aceste tipuri de interacțiuni sunt sıntetizate proteinele specifice virale (antigenele T), prin a căror evidențiere se poate demonstra prezența adenovirusului chiar și în absența manifestărilor infecțioase.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen. Omul este principala sursă în majoritatea adenovirozelor, ca urmare a trecerii prin diversele forme clinice de boală tipică, atipică sau inaparentă, cât și a stării de purtător preinfecțios, sănătos și cronic. Au fost izolate tulpini de adenovirus de la maimuțe și bovine, dar nu s-a putut stabili patogenitatea acestora pentru om.

Spre deosebire de agenții etiologici ai gripei și rujeolei, care au o difuzibilitate foarte mare, adenovirusurile, ca și virusurile Coxsackie, ECHO și poliovirusurile, au tendință de a se răspândi în colectivitățile în care contactul apropiat este îndelungat (51). În formele faringo-conjunctivale, se evidențiază prezența virusului cu 24 ore înaintea aparițiilor primelor simptome ale bolii, iar tipul 1 poate fi izolat de la bolnavi, în 19% din cazuri, și după o săptămână (2).

Perioada favorabilă pentru izolarea tipului 3 de adenovirus este, în 60% dintre cazuri, între 0 și 9 zile. Cel mai mare procent de pozitivitate se obține în primele două zile de boală (100%), între 3 și 5 zile, el este de 80%; între 6 și 9 zile – de 15%. După 10 zile, izolarea virusului este greu de realizat. Persistența unor virusuri la intervale mari de timp de la debutul bolii pune problema unor reactivări.

Moduri și căi de transmitere. Diseminarea directă se realizează prin picături Flügge, ca urmare a contactului strâns interuman sau indirect, prin instrumente contaminate, precum și prin frecventarea bazinelor de înot. S-au realizat corelații și între izolarea virusurilor din materiile fecale și prezența simultană a acestora în apele menajere.

Un factor favorizant al bolii este degradarea porții de intrare prin iritația conjunctivei, inclusiv după contactul cu apa clorinată a bazinelor de înot. Iritația conjunctivală produsă de diferiți agenți traumatizanți a fost recunoscută ca un factor favorizant al declanșării unor epidemii de kerato-conjunctivită adenovirală.

Receptivitatea față de infecția cu adenovirusuri este crescută la populațiile indemne. La nou-născuți, anticorpii transplacentari relevă indirect starea de imunitate a mamei. După 6 luni, scăderea acestora sub titruri protective determină creșterea receptivității, ceea ce are drept consecință producerea îmbolnăvirilor cu diverse tipuri de adenovirusuri.

Într-un studiu efectuat la gravide, prevalența anticorpilor anti-adenovirusuri a variat după vârsta acestora, respectiv 55% la femeile < 20 ani, 59% la 21-25 ani; 78% între 26 și 30 ani; 56% peste 30 de ani (4, 27). Atunci când capacitatea mecanismelor imunitare este depășită mai ales la anumite categorii de vârstă și în asociere cu condițiile de contact strâns, se produce o creștere a incidenței îmbolnăvirilor, semnalată preponderent la *copilul mic, preșcolar* (din creșe, leagăne), școlari și adulți tineri (recruți) (41, 49).

Anchetele epidemiologice, în situația unor infecții nosocomiale, confirmă etiologia adenovirală. Sunt semnalate epidemii de spital, cu manifestări clinice variate: infecții conjunctivale, faringită, catar acut al

Tabelul I
Unele sindroame clinice şi manifestări ale procesului epidemiologic cauzate de adenovirusuri (după B.A. Rubin – 36)

Manifestarea clinică şi epidemiologică	Tipuri de adenovirus
Sporadică şi endemică	
Faringite	1, 2, 3, 4, 5, 6
Febra faringo-conjunctivală	7 A, 14
Conjunctivite foliculare	1, 2, 5, 6, 7 A
Pneumonii interstiţiale	1, 3, 7 A
Diaree acută	40, 41
Cervicite şi uretrite	37
Cervicite hemoragice	11, 21
Epidemică	
Boală acută respiratorie	3, 4, 7, 14
Conjunctivite foliculare	3, 7

căilor respiratorii, laringită gravă, stenoză faringiană, pneumonie formă gravă, soldată cu deces. Episoadele epidemice apărute la copii spitalizaţi au fost însoţite de situaţii în care personalul medical, aflat în contact direct cu bolnavii, prezenta titruri crescute faţă de anumite tulpini de adenovirusuri, ceea ce a confirmat trecerea prin forme clinice inaparente de infecţie.

Manifestările procesului epidemic în infecţiile cu adenovirusuri sunt variate, de la cele sporadice la epidemii, producându-se în tot timpul anului, cu oarecare predominanţă în lunile de iarnă (36) (Tabelul I). Formele sporadice sunt frecvente la copii şi tineri, adulţi din familie, iar cele epidemice – atât în colectivităţi urbane (şcoli, unităţi militare, de spital), cât şi din mediul rural.

Frecvent, epidemiile au un caracter trenant, cu un pregnant caracter de *sezonalitate*. Vârfurile epidemice sunt consemnate mai ales în perioadele de toamnă-iarnă şi primăvară-vară. Incidenţa mare de îmbolnăviri la recruţi este atât iarna, cât şi la sfârşitul primăverii. Studiul prevalenţei posesorilor de anticorpi la titruri ridicate, în diferite anotimpuri, a demonstrat că la donatorii de sânge repartiţia este relativ uniformă, pe când la bolnavii cu afecţiuni ale căilor respiratorii procentul anticorpilor anti-adenovirusuri creşte în sezonul de toamnă şi iarnă. În zonele subtropicale, incidenţa adenovirozelor variază de la 25-50% la copii şi 20% la adulţi. În sezonul cald, predomină formele conjunctivale.

Frigul şi umezeala favorizează constituirea epidemiilor cu adenovirusuri în timpul iernii, iar căldura excesivă generează epidemii de vară, cu manifestări clinice de faringo-conjunctivite sau kerato-conjunctivite. Aglomeraţiile, contactul familial strâns sau cel din colectivităţile pentru copii şi tineri adulţi, asociate cu nerespectarea regulilor de igienă, sunt o cauză favorizantă a epidemiilor, independent de anotimp.

Semne clinice de recunoaştere

Pătrunderea adenovirusului în organismul uman se poate realiza pe cale conjunctivală sau, cel mai frecvent, pe cale respiratorie.

Infecţiile provocate de adenovirusuri constituie o gamă largă de entităţi clinice, care se deosebesc între ele după predominanţa manifestărilor patologice dintr-un anumit teritoriu anatomic (3). Simptomele clinice determinate de adenovirusuri pot indica afectarea căilor respiratorii superioare şi inferioare, a conjunctivelor, a aparatului digestiv, a ţesutului limfatic şi, mai rar, a sistemului nervos (38).

Afectarea ţesutului limfatic se traduce clinic prin amigdalite, adenoidite, limfadenită mezenterică, care, în cazul tulpinilor 1, 2, 3, 5, pot fi sub forma unor infecţii latente; acestea, prin reactivări endogene, determină forme clinice grave, mai ales la persoanele cu imunodeficienţe (3) (Tabelul II).

Tabelul II
Boli cauzate de adenovirusuri (după S.G. Baum – 3)

Grupul populaţional afectat	Sindroame	Serotipul
Nou-născuţi	Infecţie diseminată fatală	3, 7, 21, 30
Sugari	Coriză, faringită (frecvent asimptomatic)	1, 2, 5
Copii	Boli ale tractului respirator superior Febră faringo-conjunctivală Cistită hemoragică Diaree Invaginaţie intestinală Meningoencefalită	1, 2, 4-6 3, 7 7, 11, 21 2, 3, 5, 40, 41 1, 2, 4, 5 2, 6, 7, 12
Tineri adulţi	Boli respiratorii acute şi pneumonie	3, 4, 7
Adulţi	Kerato-conjunctivita epidemică	8, 19, 37
Imunosupresaţi	Pneumonie şi infecţie diseminată, infecţie urinară, infecţie digestivă; infecţii ale sistemului nervos, inclusiv encefalită.	3, 31, 34, 35, 39 42-47 (48, 49)* 7, 12, 32

* 48, 49 – serotipuri candidate (Schnurr şi Dondero) (39).

Sindromul iniţial în adenoviroză este faringita acută, însoţită de laringită sau conjunctivită, cel mai frecvent unilaterală, fapt ce poate constitui un element important de diagnostic. Adenopatia are variate localizări, care se asociază aproape constant: febra, cefaleea, mialgiile, astenia, tulburările digestive sau unele manifestări nervoase.

În mod convenţional, au fost stabilite anumite entităţi clinice distincte, dintre care: manifestările respiratorii acute (survenite frecvent la recruţi, adăugându-se bronhopneumoniile cu evoluţie gravă la sugari şi copii mici), faringita şi faringo-conjunctivita, conjunctivita şi kerato-conjunctivita, formele digestive şi variate, alte manifestări.

Manifestările clinice în adenoviroza respiratorie acută se exprimă prin: febră, frison, cefalee, faringită, stare generală alterată, mialgii, toate sugerând un tablou clinic asemănător gripei (48). *Incubaţia* este de 4-6 zile, cu o *invazie* (perioadă prodromală) de 2-3 zile, un *debut* care poate fi brusc. Frecvent apar adenopatii, iar în unele cazuri se constată afectarea laringiană şi conjunctivită unilaterală.

Durata perioadei febrile este de 12 zile, cu o medie de 2-4, iar examenul obiectiv pulmonar permite depistarea de raluri bronşice şi alveolare ce pot persista perioade lungi de timp. În circumstanţe neepidemice, aproximativ o jumătate dintre infecţiile cauzate de adenovirusuri generează forme clinice inaparente. La copil, boala se manifestă frecvent ca faringită sau traheită uşoară. Adenovirusurile tipul 7 pot determina bronşiolită, laringită şi pneumonie (6).

Faringo-conjunctivita severă reprezintă, la copii, cel mai caracteristic sindrom atribuit adenovirusurilor şi se manifestă prin conjunctivită, faringită, rinită, adenoidită şi temperatură 38°C. Debutul este acut, cu o durată a simptomelor de 3-5 zile.

Kerato-conjunctivita epidemică poate fi cauzată de adenovirusurile tip 8, 6 şi 37. Perioada de incubaţie este de 7-30 zile, cu o medie de 4-24, fiind urmată de instalarea conjunctivitei, care este bilaterală, însoţită de adenopatii periauriculare.

Diareea infantilă. În ultimele două decenii s-au intensificat investigaţiile pentru precizarea etiologiei virale a diareei infantile, cauzate, în principal, de adeno- şi rotavirusuri. Dificultăţile de diagnostic cauzate de tehnicile laborioase de cultivare a virusului împiedică precizarea cu rapiditate a etiologiei. Studiile existente au relevat că în diareea acută la copil este implicat serotipul 41. Clinic, diareea asociată cu febră poate avea o durată de 1-2 săptămâni (29).

Alte forme clinice de adenoviroză pot fi reprezentate de cistita hemoragică care, la copiii din SUA şi Japonia, în 23-51% din cazuri, a fost produsă de adenovirusuri. Tipurile 11 şi 21 au fost izolate mai frecvent decât orice alt agent patogen viral sau bacterian. Hematuria macroscopică are o durată de până la 3 zile, iar cea microscopică, disuria şi fenomenele urinare persistă o perioadă mai lungă de timp.

Encefalita şi meningoencefalita sunt rareori cauzate de adenovirusuri. Epidemiile de infecţii ale sistemului nervos central apar ca şi complicaţii ale celor respiratorii. Serotipul frecvent izolat a fost 7, urmat de 1, 6, 12.

Adenovirusurile au mai fost implicate în producerea *pericarditei*, *fibrozei intestinale cronice*, în *exantemul rubeoliform* şi *anomaliile congenitale*. *Adenoviroza diseminată* a fost semnalată la receptorii de transplant renal, hepatic sau medular, pacienţii imunocompromişi, inclusiv cei cu HIV/SIDA, fiind implicate serotipurile 34, 35, 42, 49 (8, 12, 15, 16, 20, 24).

Prevenţia

În infecţiile acute ale aparatului respirator, măsurile de *prevenţie generală* au un rol important, fapt constatat şi în adenoviroze (56). Acestea sunt recomandate în special în comunităţi unde aglomeraţia favorizează răspândirea agentului patogen prin contact direct. Se recomandă folosirea aerosolilor antiseptici şi a razelor ultraviolete pentru decontaminarea încăperilor, inclusiv din spitale, utilizarea de către personalul medical a măştilor de tifon triplu şi schimbarea lor la câteva ore, distanţarea paturilor, evitarea aglomeraţiilor (45). În formele faringo-conjunctivale, este necesară şi decontaminarea eficientă a instrumentarului folosit la examinarea bolnavilor.

Deoarece s-a demonstrat relaţia între apariţia îmbolnăvirilor şi utilizarea bazinelor de înot, se recomandă, în lipsa unei prevenţii specifice, schimbarea frecventă a apei din bazin şi utilizarea clorului pentru decontaminare. O precauţie majoră constă în protecţia nespecifică locală a conjunctivelor sau a altor mucoase care, traumatizate, pot fi cale de pătrundere a adenovirusurilor.

Modul de sterilizare a instrumentarului şi efectuarea unei instrucţii adecvate a personalului din unităţile medicale asigură prevenirea îmbolnăvirilor nosocomiale.

Prevenţia specială prin administrarea imunoglobulinelor standard nu determină întreruperea evoluţiei bolii (57). Antiviralele pot fi utile în protecţia unor persoane cu risc major. Studiile experimentale şi clinice semnalează acţiunea inhibitorie a 5-fluoro-uracilului asupra adenovirusului tip 5. Pentru cazurile severe, la pacienţii cu imunosupresie este recomandată utilizarea ribavirinei, vidarabinei, ganciclovirului şi cidofirului (3).

Prevenţia specifică impune utilizarea unor vaccinuri cu imunogenitate crescută şi lipsite de reactogenitate (17).

Incidenţa ridicată, polimorfismul clinic şi epidemiologic al îmbolnăvirilor, ca şi formele uneori grave ale acestora au determinat efectuarea de studii care au facilitat prepararea, experimentarea şi utilizarea, în anumite circumstanţe epidemiologice, a unor vaccinuri cu *virus omorât sau virus viu atenuat* (40).

După descoperirea adenovirusurilor, au fost preparate şi administrate, pe cale parenterală, orală sau nazală, mai ales în colectivităţi de militari şi copii, vaccinuri cu virus omorât prin formol, mono-, bi- şi polivalent, cu rezultate optime.

Chanock *et al.*, în 1966, şi apoi Edmonston, Petterson, Norby ş.a. au folosit *vaccinuri cu virus viu atenuat*, obţinut prin culturi celulare primare de rinichi embrionar uman, cu administrare pe cale nazală sau orală, cu un indice de protecţie epidemiologică de peste 50%. Seroconversia anticorpilor neutralizanţi de peste 90% este obţinută la 5-6 săptămâni după vaccinare.

Vaccinurile cu virus omorât sau cu virus viu atenuat, monovalente tip 4, bivalente 4 şi 7 şi trivalente 3, 4, 7, administrate subcutanat, pe cale nazală sau orală, s-au

dovedit eficiente în colectivități de recruți, în condiții de endemicitate sau în perioade epidemice (25).

Dificultățile tehnologice, multitudinea de tipuri de adenovirusuri circulante, precum și riscul legat de potențialul oncogen al unor serotipuri au limitat utilizarea populațională a vaccinurilor.

Administrarea vaccinurilor în capsule enterosolubile a determinat efecte protective superioare, probabil datorită inducerii atât a imunității umorale, cât și celulare, concomitent cu diseminarea virusului, urmată de instalarea unei stări de „herd immunity". Aceste vaccinuri au și avantajul de a conține adenovirusuri vii neatenuate care, administrate pe cale orală, nu produc boala, ca în cazul pătrunderii pe cale respiratorie.

În scopul creșterii imunogenității și al înlăturării unor riscuri potențiale (oncogeneza, hibridarea sau transcapsidarea), s-au preparat *vaccinuri debarasate de acizi nucleici virali* și *vaccinuri compuse* din antigene solubile de tip și de grup, administrate intradermic sau intramuscular. Aceste vaccinuri, lipsite de genomul viral cu potențial oncogen, conțin numai elemente capsidice fără ADN, cu capacitate antigenică, reprezentate de către hexoni și fibrile. Vaccinurile astfel preparate din subunități virale s-au experimentat în formula mono-, (cu hexoni și respectiv fibrile) sau bivalente (când cele două subunități virale se află în amestec) (55). Imunizarea cu 100-200 µg dintr-un astfel de vaccin determină seroconversie la peste 70% dintre vaccinați, cu apariția de anticorpi neutralizanți și a rezistenței la infecție.

Experiența acumulată permite, în prezent, să se obțină preparate vaccinale anti-adenovirusuri eficiente, posibil de folosit în deplină siguranță. Există premise pentru obținerea, în viitor, și a unor vaccinuri pe bază de recombinanți genetici și peptide sintetice (26). Dezideratul major rămâne prepararea unor vaccinuri polivalente, asociate cu antigenele altor virusuri, cu tropism respirator.

Bibliografie

1. Abzug M.J., Levine M.J.: Neonatal adenovirus infection: Four patients and review of the literature; *Pediatrics*, 1991, 87, 890-896.
2. Adrian T., Brunnemann H., Wigand R.: Adenovirus isolation from patients with conjunctivitis; *Int. Med. Microbiol.*, 1993, 278, 1, 127-132.
3. Baum S.G.: *Adenoviridae*. În: Mandel, Douglas și Bennett, *Principles and practice of infectious diseases*; editat de G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, ediția a V-a, 2000, 1624-1630.
4. Bărbuță R., Ivan A., Șfartz Ș. *et al.*: Aspecte clinico-epidemiologice ale unui episod de afecțiuni acute ale aparatului respirator într-o colectivitate închisă de sugari; *Rev. Med. Chir.*, Iași, 1972, 3, 695-700.
5. Bergelson J.M., Cunningham J.A. *et al.*: Isolation of a common receptor for Coxackie B viruses and adenoviruses 2 and 5 ; *Science*, 1997, 275, 1320-1323.
6. Black-Payne C.: Bronchiolitis. În: *Pediatric Respiratory Disease Diagnostic and Treatment*; Ed. Saunders, Philadelphia, 1993, 205-218.
7. Buiuc I.: *Microbiologie*; Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1992, 93-110.
8. Carrigan D.R.: Adenovirus infections in immunosuppressed patients; *Am. J. Med.*, 1997, 102, 71-74.
9. Cajal N., Cernescu C.: Familia *Adenoviridae*. În: N. Cajal, *Tratat de virusologie medicală*, Ed. Medicală, București, 1990, 33-34.
10. Cheron G., Rambaud C.: Morts subites au berceau. Expérience d'un cas de référence 1986-1991; *Arch. Fr. Pediatr.*, 1993, 50, 293-300.
11. Cooper R.J., Bailely A.S. *et al.*: Genome analysis adenovirus 4 isolated over six year period; *J. Med. Virol.*, 1993, 39, 62-66.
12. Fleming K.: Viral respiratory infection and AIDS; *J. Clin. Pathol.*, 1992, 45, 29-32.
13. Floret D., Collet J. *et al.*: La santé de l'enfant en crèche et ses conséquences socioéconomiques: l'étude Santé Cherche; *Pédiatrie*, 1991, 46, 14-17.
14. Flommenberg Ph., Piaskowski V., Trute R., Casper J.: Characterisation of human prolifative T cell responses to adenovirus; *J. Infect. Dis.*, 1995, 171, 5, 1090-1097.
15. Flommenberg P., Babbitt J. *et al.*: Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipiens; *J. Infect. Dis.*, 1994, 169, 775-781.
16. Galfand M.S., Cleveland K.O.: Adenovirus parotidis in patients with AIDS; *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 19, 1045-1048.
17. Gaydos Ch., Gaydos J.: Adenovirus vaccines, *Vaccines*; Plotkin, Orenstein, Saunders Company, 1999, 609-629.
18. Ginsberg H.S., Prince G.A.: The molecular basis of adenovirus pathogenesis; *Infect. Agents. Dis.*, 1994, 3, 1-8.
19. Gray G.C., Goswami P.R., Malasing M.D. *et al.*: Adult adenovirus infections. Losi of orphaned vaccines precipitates military respiratory disease epidemics; *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 31, 663-670.
20. Hierholzer J.C.: Adenoviruses in the immunocompromised host; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1992, 5, 262-274.
21. Hierholzer J.C.: Adenoviruses. În: Murray P.R., *Manual of Clinical Microbiology*; Washington D.C., 1997, 947-953.
22. Hilleman M.R., Werner J.H.: Recovery of a new agent from patients with acute respiratory illness; *Proc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 85, 183.
23. Horwitz M.: Adenoviruses. În: *Human viral disease*; Filds N., Mellnick J., Raven Press, New York, 1990.
24. Howatson A.: Viral infection and interferon in AIDS; *J. Clin. Pathol.*, 1992, S45, 25-28.
25. Howell M.R., Nang R.N.: Prevention of adenoviral acute respiratory disease in army recruits: Cost-effectiveness of a military vaccination policy; *Am. J. Prev. Med.*, 1998, 14, 168-175.
26. Hsu K.L., Lubeck M. *et al.*: Immunogenicity of recombinant adenovirus respiratory syncitial virus. Vaccine with adenovirus type 4, 5 and 7 vectors; *J. Infect. Dis.*, 1992, 166, 769-775.

27. Ivan A., Trifan N., Lupaşcu Gh. *et al.*: Semnificaţia epidemiologică a prezenţei anticorpilor antigripali şi anti-adenovirotici la mame şi nou-născuţi; *Pediatria*, 1968, 6, 489-497.
28. Ivan A.: Date din epidemiologia adenovirozelor; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1975, 3, 459-460.
29. de Jong J.C., Bijlsma K., Wermenbol A.G.: Detection, typing and subtyping of enteric adenoviruses 40 and 41 from fecal samples and observation of changing incidences of infections with these types and subtypes; *J. Clin. Microbiol.*, 1993, 31, 1562-1569.
30. Li Q., Zheng Q. *et al.*: Molecular epidemiology of adenovirus type 3 and 7 isolated from children with pneumonia in Beijing; *J. Med. Virol.*, 1996, 49, 170-177.
31. Matsuse SM.: Latent adenovirus infections in pathogenic of chronic obstruction airway; *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, 146-177.
32. Moisa I., Pîrvu C., Sîrbu D.: *Cercetări asupra circulaţiei adenovirusurilor în colectivităţile supuse sau nu la acţiunea substanţelor nocive*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 112-120.
33. Nelson M.: Adenoviruses, *Textbook of Pediatrics*, 1992.
34. Pinto A., Beck R.: Fatal neonatal pneumonia caused by adenovirus type 35; *Arch. Pathol. Lab.*, 1992, 116, 95-99.
35. Rowe W.P., Huebner R.J., Gillmore L.K. *et al.*: Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, 84, 570.
36. Rubin B.A.: Clinical picture and epidemiology of adenovirus infections; *Acta. Microbiol. Hung.*, 1993, 40, 303-323.
37. Ryan M.A., Gray G.C., Malasing M.D. *et al.*: Two fatal cases of adenovirus – related illness in previously healthy young adults – Illinois, 2000; *MMWR*, 2001, 50, 26, 553-556.
38. Russkanen O., Meurman O.: *Clinical Virology*; Churchill-Livingstone, New York, 1997, 525-547.
39. Schnurr D., Dondero M.E.: Two new candidate adenovirus serotypes; *Intervirology*, 1993, 36, 79-83.
40. Tarlaglia J., Perkus M. : A highly attenuated strain of vaccinia virus; *Virology*, 1992, 188, 217-232.
41. Tammela O.K.: First-year infections after initial hospitalization in low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1992, 100, 762-764.
42. Teodorovici Gr., Oană C., Butuc Al. *et al.*: Observaţii asupra unor îmbolnăviri ale căilor respiratorii cu aspect epidemic la copii; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1962, 3, 685-692.
43. Timesseu C.T., Nell M.J.: Detection and typing subgroup 7 adenoviruses using by polymerase chain reaction; *J. Virol.*, 1996, 59, 73-82.
44. Vancea D.: *Adenoviridae*. În: A. Ivanof, M. Ciupe, C. Saşcă, D. Vancea: *Microbiologie*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1982, 258-260.
45. Voiculescu M.: *Boli infecţioase*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 189-195.
46. Xiao X., Li J.: Production of high-titer recombinant adeno-associated virus vectors in the absence of helper adenovirus; *J. Virol.*, 1998, 72, 2224-2232.
47. Yamadera S., Yamashita K., Akatsuka M. *et al.*: Trend of adenovirus type 7 infection an emerging disease in Japan: a report of the National Epidemiological Surveillance of Infectious Agents in Japan; *Jpn. J. Med. Sci. Biol.*, 1998, 51, 43-51.
48. Wald E., Guerra N.: Frequency and severity of infection in day care; *J. Pediatr.*, 1991, 118, 509-514.
49. Ward P., Dean F.B.: Role of adenovirus DNA – binding protein in vitro adeno-associated virus DNA replication; *J. Virol.*, 1998, 72, 420-427.
50. Wigaud R., Gelderblom H.: New human adenovirus. A novel member of subroup D; *Arch. Virol.*, 1980, 64, 225-230.
51. Williams A., Uren E.: Respiratory viruses and sudden infant death; *Br. Med. J.*, 1984, 288, 149-153.
52. Wigaud R., Gelderblom H.: New human adenovirus; *Arch. Virol.*, 1980, 64, 225.
53. Wigaud R., Adrian T. *et al.*: The new adenovirus of subgenus D. Candidate adenovirus type 42; *Arch. Virol.*, 1987, 94, 283-286.
54. Zarnea C.: *Tratat de microbiologie generală*, Ed. Academiei, 1987, 72-76.
55. Zarraga A.L., Kerns F.T., Kitchen L.W.: Adenovirus pneumonia with severe sequelae in an immunocompetent adult; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 15, 712-713.
56. *** CDC. Case definition for infectious conditions under public health surveillance; *MMWR*, 1997, 46, RR-10.
57. *** Vaccinations. Actualités et perspectives; *INSERM*, France, 1999.

Rujeola

Aurel Ivan

Date generale

Rujeola este o infecţie acută, autolimitantă, cu răspândire universală, contagiozitate ridicată, cauzată de un virus care afectează prioritar copiii şi se poate manifesta clinic şi epidemiologic în forme variate, cu şi fără severitate, fiind însă frecvent anergizantă (25, 45, 56, 70, 71) (Fig.1). Rujeola este cunoscută din Antichitate, având de-a lungul vremurilor denumiri variate, cum ar fi: pojar, cori, morbili sau roseola. Maladia a fost descrisă pentru prima dată de medicul arab Rhazes, în secolul al IX-lea, dar a rămas confundată cu alte infecţii cu exantem (variola, scarlatina, rubeola) până în secolul al XVII-lea, când Sydenham i-a creat o identitate clinică. Deşi recunoscută în urmă cu peste 2000 de ani, natura infecţioasă a rujeolei a fost stabilită cu certitudine în urmă cu aproximativ 150 de ani, când P.L. Panum (58), în 1846, a descris epidemia din insulele Faröe şi a evidenţiat contagiozitatea, incubaţia de până la două săptămâni şi apariţia unei imunităţi durabile, iar Köplik a descris enantemul de pe mucoasa obrajilor.

În 1905, Hektoen a reprodus rujeola la voluntari, iar în 1910, Godberger şi Anderson – la maimuţe. Stocks şi Karn, în 1928, au remarcat existenţa frecventă a formelor clinice inaparente. În 1938, Top a descris caracterul extensiv al epidemiilor de rujeolă (49, 66, 74). Un alt moment cu o semnificaţie cu totul deosebită, l-a constituit reuşita lui Enders şi Peebles (26, 27) din anul 1954 de a cultiva virusul rujeolei pe culturi celulare de rinichi uman, urmată de posibilitatea obţinerii, în 1963, în SUA, a unui vaccin cu virus viu atenuat (33, 34, 38, 72).

Rujeola a fost, mult timp, considerată o maladie comună, inofensivă pentru copii; astăzi se cunoaşte că ea poate evolua sever, cu complicaţii, cu o prevalenţă de aproximativ 1:1000. La aceasta se pot adăuga unele deficienţe intelectuale, tulburări de comportament, paralizii, epilepsie. Infecţia cu virusul rujeolei contractată în primul trimestru de sarcină este posibil să determine malformaţii congenitale, iar dacă survine în ultima parte a sarcinii se pot semnala naşteri premature sau rujeola congenitală (3, 32). În absenţa vaccinopreventiei, 80%-90% dintre copii trec prin infecţia cu virusul rujeolei, cu risc de complicaţii sau deces. Astfel, în ţările unde vaccinarea antirujeolă nu se practică pe baza unor programe extinse populaţional, rujeola determină anual decesul a peste un milion de copii în vârstă de până la 4 ani (4, 8, 80, 83). Înainte de introducerea vaccinării, rujeola înregistra în România valori ale incidenţei anuale care, pentru cazurile raportate, varia între 800 şi $1200^{0}/_{0000}$ loc., pentru ca după 1967-1970, când programul de vaccinare a fost extins, să scadă la $300\text{-}600^{0}/_{0000}$, iar apoi la $10\text{-}110^{0}/_{0000}$ loc. (50, 57, 64, 65, 66) (Fig. 2, 3). Costurile directe şi indirecte determinate de rujeolă sunt deosebit de ridicate, iar realizarea vaccinopreventiei nu reprezintă decât 1/10 din pierderile cauzate de rujeolă. În SUA, în perioada 1963-1973, vaccinopreventia antirujeolă a adus un câştig de peste 130 milioane dolari, iar în următorii ani, câte 500 milioane pe an. Deşi prin vaccinare în SUA s-a întrerupt evoluţia naturală a rujeolei, reemergenţa periodică a acesteia creşte costurile anuale la peste 50 milioane dolari. În ţările în curs de dezvoltare, unde rujeola continuă să determine valori ridicate ale morbidităţii şi mortalităţii, costurile sunt mult mai mari şi imposibil de acoperit (36, 76, 78, 81, 83, 85).

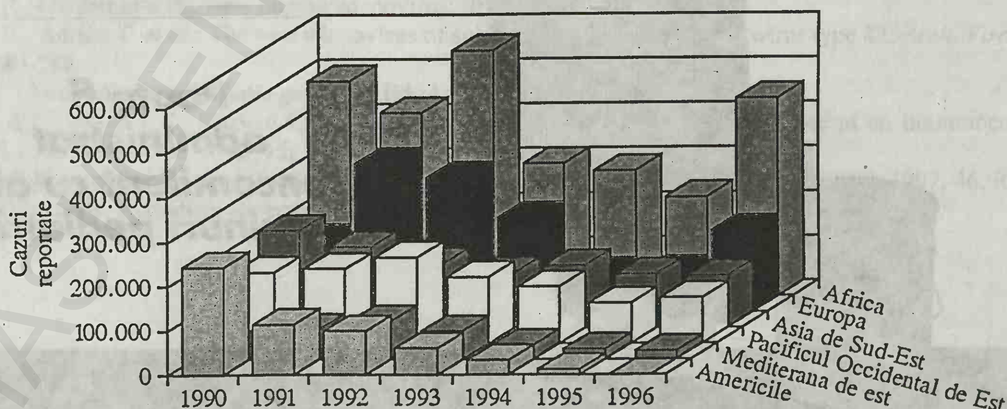


Fig.1. *Incidenţa cazurilor de rujeolă raportate pe regiunile OMS, în perioada 1990-1996 (după* MMWR, *1998, 47, RR-11)*

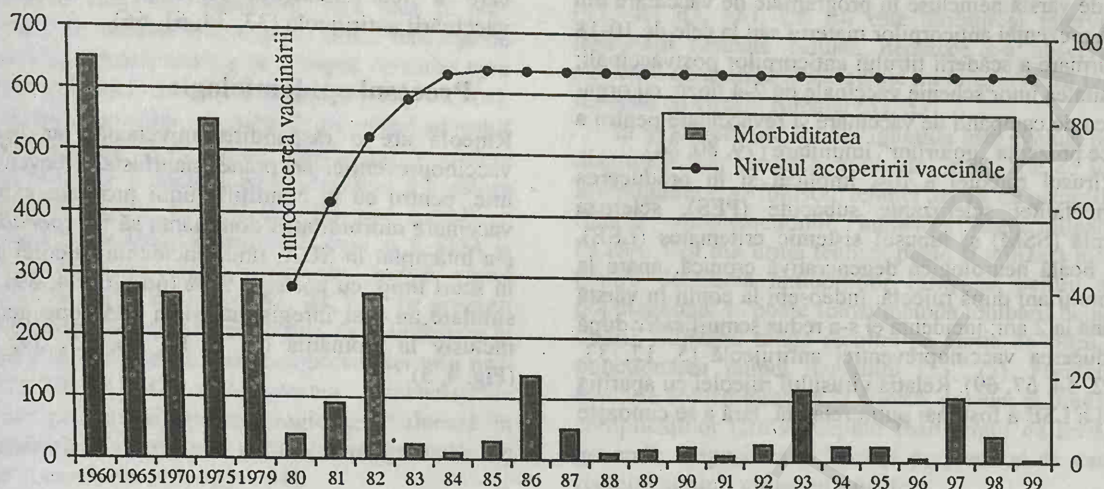


Fig.2. *Incidența anuală a cazurilor de rujeolă raportate, comparativ cu acoperirea vacccinală, în România, în perioada 1960-1999 (după CCSSDM-MSF-2000)*

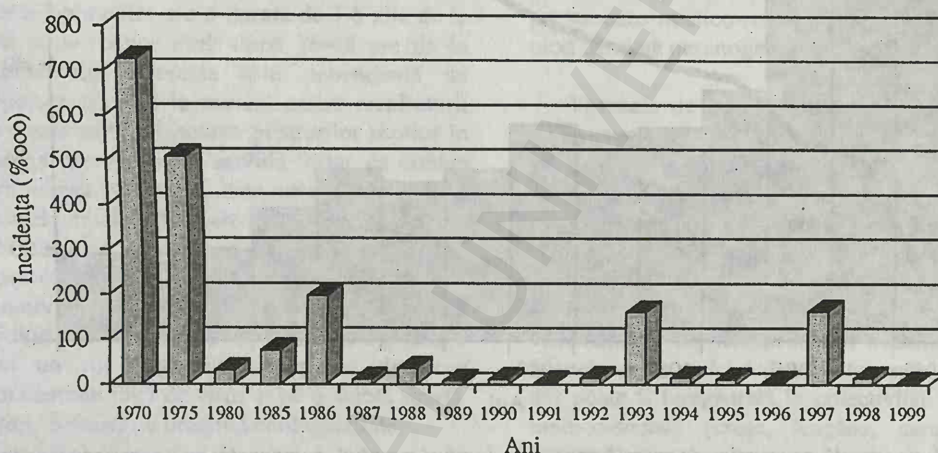


Fig.3. *Incidența cazurilor de rujeolă raportate, în Județul Iași, în perioada 1970-1999 (după CCSSDM-MSF-2000)*

Agentul etiologic

Rujeola este determinată de un virus din familia *Paramyxoviridae*, genul *Morbillivirus*, specific omului, care este înrudit (dar distinct totuşi), cu virusurile ce produc îmbolnăviri la unele specii de animale; este patogen numai pentru primate, cărora le produce o infecţie benignă (15, 33, 56). Virusul rujeolei a fost izolat în 1954 de către Enders şi Peebles (26, 27), iniţial pe culturi celulare de rinichi uman şi apoi pe cele cu origine simiană. Dintre cele 6 proteine structurale, glicoproteina H este responsabilă pentru adsorbţia virusului la receptorii celulei gazdă şi constituie antigenul care mediază hemaglutinarea folosită pentru a evidenţia situaţia anticorpilor prin reacţia de inhibare a hemaglutinării. Glicoproteina F asigură fuziunea dintre membrana virusului şi a celulei gazdă, penetrarea şi hemoliza. Infecţia are loc prin invazia virusului în celulele epiteliului mucoasei căilor respiratorii, de la toate nivelurile, unde se multiplică, determinând viremia primară, urmată de o nouă multiplicare în ţesutul reticuloendotelial şi de inducerea viremiei secundare, cu afectarea întregului sistem respirator. Caracteristicile cu importanţă epidemiologică ale virusului rujeolei sunt: rezistenţa scăzută în mediul ambiental, unde poate fi distrus prin expunerea la lumină şi desicaţie, ca şi prin mijloacele de igienizare generală; decontaminanţii chimici uzuali nu se folosesc decât în situaţii epidemiologice deosebite, care pot fi întâlnite, îndeosebi, în unităţile pentru asistenţă medico-socială; în picăturile septice, diseminate de la surse, virusul rujeolei poate supravieţui mai multe ore, mai ales în condiţii de umiditate relativ scăzute (6, 22, 62); antiviralele de sinteză chimică pot fi utile pentru protecţia persoanelor cu risc crescut, dar necesită o administrare cât mai apropiată momentului infectant; virusul rujeolei este omogen şi cu stabilitate antigenică optimă, având o bună capacitate imunogenă, ceea ce îl face util preparării vaccinurilor; nu are surse extraumane; nu determină starea de purtător cronic; permite asocierea în preparatele vaccinale (cea mai folosită fiind asocierea cu vaccinul antirubeolă şi antiparotidită) (17, 35, 44); termolabilitatea şi sensibilitatea faţă de cantităţi chiar foarte reduse de anticorpi antivirus ai rujeolei necesită măsuri speciale de conservare a vaccinului şi de selecţionare a grupurilor propice imunizării; imposibilitatea unei acoperiri vaccinale până la momentul imunizării primare; exces de receptivitate la grupurile

mici de vârstă neincluse în programele de vaccinare din cauza prezenţei anticorpilor materni sau la cele de 10-18 ani, urmare a scăderii titrului anticorpilor postvaccinali; necesitatea unor scheme vaccinale cu 2-4 doze, cu organizarea de campanii de vaccinare şi revaccinare pentru a reduce prezenţa „golurilor" imunitare (79, 80, 86).

Virusul rujeolei a fost implicat şi în producerea panencefalitei sclerozante subacute (PES), scleroza multiplă (SSM) şi lupusul sistemic eritematos (LSE). PES, boală neurologică degenerativă cronică, apare la mai mulţi ani după rujeolă, îndeosebi la copiii în vârstă de până la 2 ani; incidenţa ei s-a redus semnificativ după introducerea vaccinoprevenţiei antirujeolă (5, 12, 33, 51, 52, 54, 67, 69). Relaţia virusului rujeolei cu apariţia SM şi a LSE a fost mai puţin relatată, fără a se cunoaşte care a fost incidenţa reală până la introducerea vaccinării antirujeolă (33, 34, 61, 66).

Procesul epidemiologic

Rujeola are o răspândire universală, iar în absenţa vaccinoprevenţiei se poate manifesta, frecvent, epidemic, pentru ca în condiţiile unui program extensiv de vaccinare morbiditatea dominantă să fie *sporadică*. Aşa s-a întâmplat în SUA, unde incidenţa rujeolei a scăzut, în scurt timp, cu aproape 99% (66, 76, 84, 89). Situaţii similare au fost înregistrate şi în alte zone geografice, inclusiv în România (8, 9, 10, 16, 25, 39, 57, 66) (Fig. 4, 5).

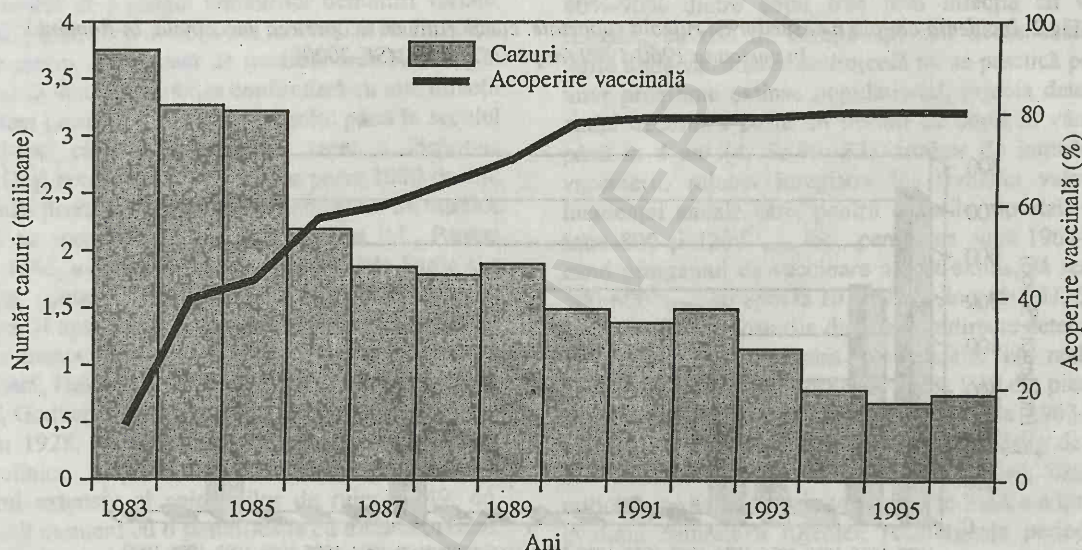


Fig.4. *Evoluţia anuală a cazurilor de rujeolă raportate, la nivel mondial, comparativ cu acoperirea vaccinală, în perioada 1983-1996 (după* MMWR, *1998, 47, RR-11)*

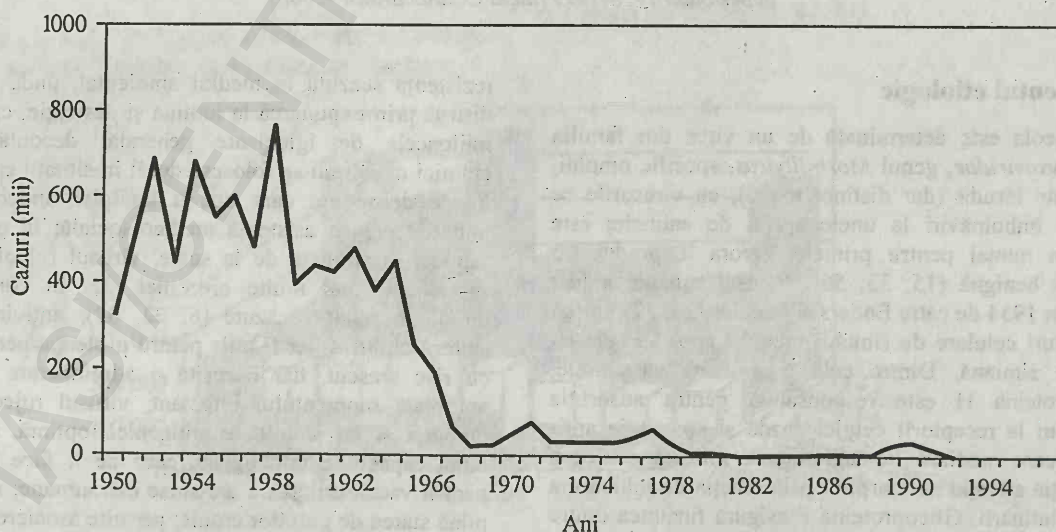


Fig.5. *Incidenţa anuală a cazurilor de rujeolă raportate, în SUA, în perioada 1950-1997 (după* MMWR, *1998, 47, 14)*

Insuficienta acoperire vaccinală, mai ales la preşcolarul mare şi şcolarul mic, explică unele tendinţe de reemergenţă a rujeolei, situaţie ce a impus orientări spre modificarea schemei de vaccinoprevenţie (9, 11, 16). Cauzele apariţiei rujeolei la grupurile de vârstă obişnuit incluse în programe de imunizare sunt astăzi cunoscute şi se caută mijloace şi metode de neutralizare a acestora (16, 17, 19, 29, 30, 36). În ţările cu o istorie bogată în ce priveşte vaccinoprevenţia antirujeolă, cum ar fi SUA şi ţările din nordul şi vestul european, există riscul „importului" surselor de virus (82, 84, 89). În prezent, procesul epidemiologic şi formele sale de manifestare în rujeolă se află sub impactul vaccinoprevenţiei prin program (37, 39, 91). Cu toate acestea, caracteristicile actuale ale procesului epidemiologic se evaluează în scopul elaborării şi creşterii eficienţei programelor de prevenţie şi combatere (2, 9, 39, 64).

Sursele de agent patogen sunt reprezentate de *omul bolnav*, cu forme tipice, cu exantem şi, în mod predominant, de cele atipice, subclinice, benigne, care pot fi semnalate inclusiv la unele persoane vaccinate. Contagiozitatea bolnavilor are o durată de 3-5 zile de la debutul bolii şi se reduce mult după 36-48 ore de la apariţia exantemului. Aceasta este dependentă de existenţa hipersecreţiei de la nivelul căilor respiratorii care, prin aerosolizare şi formarea picăturilor septice în timpul expirului normal sau al aceluia forţat, ca urmare a tusei, vorbirii sau cântatului, diseminează virusul, ce poate fi astfel inhalat de persoanele receptive din anturajul bolnavului. *Purtătorii preinfecţioşi* reprezentaţi de persoanele aflate în ultima parte a incubaţiei, cu aproximativ 3-5 zile înaintea debutului, au un potenţial ridicat de diseminare a virusului. *Purtătorii sănătoşi* au un rol epidemiologic redus, deoarece diseminează cantităţi mici de virus şi pe o durată scurtă. *Purtătorii foşti bolnavi* nu prezintă contagiozitate.

Modurile şi căile de transmitere. Virusul rujeolei, având o rezistenţă redusă în mediul ambiental, se transmite prin picăturile septice (Flügge), predominant, prin *modul direct*, fiind necesare doze infectante mici care se transferă de la surse la receptivi în tipuri variate de aglomeraţie, în general în condiţii de viaţă neigienică. În circumstanţe epidemiologice particulare, virusul rujeolei se poate transmite şi prin *modul indirect*, când acesta poate fi vehiculat prin aer, obiecte şi mâini, recent contaminate (6, 13, 22, 39, 62).

Receptivitatea faţă de infecţia cu virusul rujeolei este generală pentru persoanele ce nu au făcut boala şi nu au fost vaccinate. Preşcolarii şi şcolarii până la vârsta de aproximativ 15 ani, în absenţa vaccinării, constituie grupurile cu risc major. Nou-născuţii şi sugarii până la vârsta de 6 luni sunt, în general, nereceptivi. Populaţiile izolate geografic pot acumula, în timp, un număr mare de receptivi. Imunitatea postinfecţie este eficientă şi persistentă pentru mulţi ani şi chiar pentru toată viaţa. După vaccinare, protecţia antirujeolă poate depăşi 15 ani, dar cu unele diferenţe individuale (14, 28, 29, 43, 46, 48). Persistenţa pe termen lung a imunităţii ar putea fi explicată prin tendinţa virusului rujeolei de a deveni latent după infecţia acută, continuând astfel să fie un stimul antigenic pentru formarea anticorpilor. De asemenea, în acelaşi sens pot acţiona reinfecţiile care sunt asimptomatice, dar pot stimula sinteza anticorpilor (43, 46, 63, 68). Un rol este atribuit şi intervenţiei imunităţii mediate celular, deoarece s-a observat că pacienţii cu agamaglobulinemie nu înregistrează infecţii repetate cu virusul rujeolei (31, 33).

În mod frecvent, fondul imunitar este evaluat pentru diagnostic sau seroepidemiologie. În funcţie de scopul investigaţiilor, se folosesc tehnici uzuale de neutralizare, fixarea complementului, inhibarea hemaglutinării şi ELISA. Cea din urmă tehnică poate fi utilizată inclusiv pentru decelarea anticorpilor IgM, iar pentru studii populaţionale se poate folosi metoda inhibării hemaglutinării, utilizând sânge recoltat pe hârtie de filtru, prin puncţionarea pulpei degetului (53, 75). Formele de evoluţie epidemiologică şi clinică, precum şi prevalenţa complicaţiilor tardive depind foarte mult de rezistenţa generală nespecifică a fiecărei persoane şi de caracteristicile tulpinii virusului rujeolei.

Factorii dinamizatori-favorizanţi ai procesului epidemiologic sunt reprezentaţi de sezonul rece şi de trecere, ariile geografice izolate, scăderea rezistenţei generale nespecifice prin malnutriţie, aglomeraţie, comportamente mistico-religioase şi, în general, printr-un mod de viaţă nesanogen (41, 50, 62, 71).

Formele de manifestare ale procesului epidemiologic sunt, în prezent, la nivel mondial, puternic influenţate de vaccinarea antirujeolă, acestea având o extensivitate şi severitate semnificativ reduse faţă de etapa prevaccinală. *Manifestarea sporadică*, cu predominanţa formelor atipice, se întâlneşte în ţările unde vaccinarea se practică pe bază de program. Unele cazuri sporadice se pot semnala şi în grupurile de copii vaccinaţi, la cei necuprinşi în vaccinare şi la adulţi. *Manifestarea endemică* nu este caracteristică rujeolei, dar poate fi înregistrată în colectivităţi pentru asistenţă medico-socială (creşe, leagăne, case pentru copii, instituţii pentru copii cu handicap etc.), incomplet vaccinate şi unde este posibil să fie crescută proporţia celor cu inerţie imunologică. *Manifestarea epidemică*, frecvent întâlnită în trecut în toate ariile geografice, cu ciclizare la 2-5 ani şi cu o durată de 3-4 luni, este în prezent semnalată în unele ţări africane, sud-americane şi sud-est asiatice, unde nu se practică vaccinarea antirujeolă sau aceasta nu asigură o suficientă acoperire pentru grupurile populaţionale cu risc. În ţările unde se asigură o acoperire vaccinală optimă, în general peste 90% dintre grupurile cu risc, este posibilă înregistrarea unor „microepidemii" în cadrul populaţiilor defavorizate socioeconomic sau cu mentalităţi mistico-religioase.

În condiţiile în care mai mulţi factori acţionează asociativ, pot determina reemergenţa epidemică a rujeolei. Aşa s-a întâmplat în România, în perioada decembrie 1996-iulie 1998, când s-a înregistrat o ascensiune epidemică, cu 104,6 cazuri la 100.000 locuitori faţă de 7,6 în 1991 şi 9,6 în 1995. Cu această ocazie s-a remarcat ponderea ridicată a îmbolnăvirilor printre copiii în vârstă de până la 2 ani şi la cei de 10-18 ani, iar 58% dintre cazuri au apărut la persoanele vaccinate cu o singură doză de vaccin antirujeolă. Rezultă că vaccinarea cu o singură doză reduce doar intensitatea şi severitatea epidemiilor şi le măreşte intervalul multianual la 4-7 ani şi peste (23, 30, 38).

Semne clinice de recunoaştere

În evaluarea manifestărilor clinice ale rujeolei se ţine seama de faptul că aceasta se afla, de mai multe decenii, sub impactul vaccinoprevenţiei, motiv pentru care atipismul semnalat şi în etapa prevaccinală, în proporţii importante, cunoaşte astăzi o prezenţă comună. Forme clinice benigne, chiar asimptomatice, de rujeolă, se pot înregistra la copiii din primele 12 luni de viaţă, care au obţinut anticorpi de la mamă, la titruri protective şi la persoanele care au primit imunoglobuline la scurt timp după un contact cu risc (43). După o *incubaţie* de 10-14 zile, obişnuit mai lungă la adulţi şi la persoanele deja infectate, care au primit precoce imunoglobuline, urmează *invazia*, cu un *debut* insidios, însoţit de semne clinice, uneori ignorate, între care se constată o uşoară afectare a stării generale, cu febră cu niveluri moderat crescute, anorexie, conjunctivită, tuse, catar oculo-nazo-faringo-laringian, cu intensitate redusă. Enantemul include o angină cu picheteuri congestive, pe vălul palatului şi orofaringe, limba este uşor saburală, semnul lui Köplik reprezentat de micropapule cu baza congestivă, situate pe mucoasa jugală din dreptul celui de al doilea molar. Enantemul tubului digestiv poate fi însoţit de vărsături, diaree, dureri abdominale şi alte semne care uneori simulează o apendicită. Între simptomele ce evidenţiază afectarea sistemului nervos se pot semnala cefaleea, iritabilitatea şi convulsiile la copiii mici. Adulţii prezintă deseori o stare generală mai gravă. *Perioada de stare* este marcată de o exacerbare a simptomelor generale, inclusiv a febrei, şi este dominată de instalarea, cu debut frecvent nocturn, a exantemului care porneşte din zona retroauriculară şi se extinde pe ceafă, frunte, faţă, gât, iar în 2-4 zile se generalizează. Exantemul are, ca leziuni elementare, micromacule congestive, care dispar la presiune şi care apoi se transformă în papule catifelate la palpare, cu tendinţă la confluare pe zone variate, între ele rămânând piele normală. După 4-5 zile, exantemul se stinge pornind de la zonele iniţial afectate, iar starea generală se ameliorează, pentru ca în formele fără complicaţii revenirea la normal să se realizeze în 8-10 zile (33, 34, 66, 74).

În cazul unei evoluţii severe, rujeola poate să se complice cu pneumonia, având ca etiologie virusul rujeolei sau suprainfecţia bacteriană însoţită de riscul decesului în aproximativ 60% dintre cazuri. Îndeosebi la copiii în vârstă de 10-14 ani, există riscul de 1:1000-1:2000 ca rujeola să se complice cu encefalita acută (4, 33, 34, 51). Rujeola, la persoanele cu deficit imunitar de natură congenitală sau dobândit prin tratamente ori infecţii, poate evolua sever, cu letalitate de 40%-70%. De asemenea, rujeola determină complicaţii la copiii malnutriţi (40, 41, 42) şi poate agrava evoluţia tuberculozei şi a bolilor cronice preexistente, iar la adulţi, complicaţiile pulmonare, hepatice, otice şi sinusale sunt mai frecvente şi mai severe decât la copii (11, 25, 34, 74).

Persoanele ce au fost imunizate cu vaccin cu virus omorât şi au venit după câţiva ani în contact cu o sursă de virus sălbatic al rujeolei sau au primit, la scurt timp, vaccin cu virus viu atenuat pot face o rujeolă urmată de o creştere excesivă a titrului anticorpilor serici şi cu manifestări clinice severe, generale, pulmonare şi hepatice, cu risc de deces. În asemenea cazuri nu a fost posibilă izolarea virusului, motiv pentru care bolnavii nu sunt sursă pentru receptivi. Deşi s-au emis ipoteze controversate, se pare că un asemenea sindrom apare ca urmare a unei stări de hipersensibilizare faţă de virusul rujeolei al gazdei umane, parţial imunizată (33, 34, 43).

Prevenţia

Similar cu alte infecţii, şi pentru rujeolă se poate apela, concomitent, în raport cu circumstanţele epidemiologice şi de mijloacele disponibile, la măsuri de prevenţie generală, specială şi specifică (2, 16, 20, 33).

Prevenţia generală se referă la supravegherea epidemiologică activă a grupurilor cu risc reprezentate de copiii din colectivităţi, familii aglomerate, unităţi pentru asistenţă medico-socială şi de cei cu deficienţe imunologice. O importanţă deosebită o are igienizarea cotidiană, sub toate aspectele ei, şi creşterea rezistenţei generale prin asigurarea, în primul rând, a unei alimentaţii complete şi echilibrate, în condiţiile unui mod de viaţă general sanogen. *Prevenţia specială* include posibila utilizare, la copiii neimunizaţi natural sau artificial, de imunoglobuline şi antivirale, cu administrare în primele zile după contactul cu o sursă de virus. Acestea pot fi utile pentru protecţia copiilor supuşi chimio- şi radioterapiei, cei cu defecte imunitare, născuţi din mame cu rujeolă sau în cazul purtătorilor sănătoşi de HIV, care pot contracta o rujeolă severă. Pentru copiii sănătoşi, în vârstă de sub un an, expuşi riscului de infecţie cu virusul rujeolei, doza de imunoglobuline va fi de 0,25 ml/kg greutate corporală, administrate intramuscular. În acest caz, copiii nu vor putea fi imunizaţi cu vaccin cu virus viu atenuat decât după vârsta de 15 luni. Copiii cu imunosupresie şi expuşi infecţiei cu virusul rujeolei vor putea beneficia de protecţia cu imunoglobuline, în doză de 0,5 ml/kg corp, intramuscular, în cantitate totală de maximum 15 ml. În condiţiile extinderii acoperirii vaccinale, prevenţia specială este utilizată numai în circumstanţe epidemiologice particulare. *Prevenţia specifică* ocupă, practic, în prezent, întregul spectru prevenţional (10, 24, 38, 60). Primele vaccinări antirujeolă, inspirate din tehnica jenneriană, au fost efectuate la bolnavi de Francis Home din Edinburgh, în 1758, şi de Speranza din Mantua. În acelaşi scop, în 1921-1926, Degkwitz, Debre şi Papp au inoculat diluţii de sânge prelevat de la bolnavii de rujeolă. După ce, în 1940, Rahe şi Schaffner aduc dovezi indirecte asupra etiologiei virale, iar în 1954, Enders şi Peebles izolează virusul rujeolei şi realizează adaptarea sa pe ouă embrionate şi culturi celulare umane sau simiene, se obţin, în scurt timp, primele vaccinuri antirujeolă cu virus omorât şi viu atenuat. Vaccinarea antirujeolă a fost introdusă în 1960 în unele ţări africane, cu sprijinul OMS, iar în 1963 începe imunizarea pe scară largă în SUA (1 doză vaccin la vârsta de 9 luni, în 1965, apoi la 12 luni, şi, în 1976, pentru vârsta de 15 luni) şi în 1966, în ţările din vestul Europei. În România, vaccinarea antirujeolă a început în luna mai 1979, cu vaccin de import, iar din 1981 – cu cel produs la Institutul „I.C. Cantacuzino" Bucureşti, pentru ca după 1989 să se folosească şi vaccinul Rouvax, preparat la Institutul Pasteur-Mérieux-Connaught, Franţa, sau Eolarix, de la Concernul Smith-Kline Beecham Biologicals, Belgia (9, 10, 38, 59, 66).

Vaccinurile cu virus omorât prin formol şi alţi agenţi chimici sau termici s-au dovedit slab imunogene. Asemenea vaccinuri, concentrate şi purificate, obţinute

din tulpina Edmonston, cu pasaje pe culturi de țesut renal de maimuță și embrioni de pasăre, au produs seroconversie de peste 70%, după o singură doză, administrată subcutanat, și de 90%-95%, după 2-3 doze, cu scăderea semnificativă a titrului anticorpilor specifici, după 3-4 ani de la vaccinare. Rezultate satisfăcătoare s-au obținut prin utilizarea vaccinurilor preparate din hemaglutinina virusului rujeolei. Într-o anumită perioadă, vaccinul cu virus omorât a fost recomandat a se administra într-o doză unică, cu 30 de zile înainte de injectarea vaccinului cu virus viu atenuat, pentru a-i reduce reactogenitatea.

Vaccinurile cu virus viu atenuat sau supraatenuat devin, în scurt timp, produsele preferate pentru imunizarea la nivel populațional. Pentru început, din tulpina inițială de virus rujeolic *Edmonston* (după numele pacientului de la care a izolat-o Enders), se obțin, prin treceri pe subculturi, variante atenuate care au fost denumite A și B. Stokes este primul care, în anul 1949, a efectuat „rujeolizarea" cu virus viu atenuat, prin treceri repetate pe membrana coriolantoidiană a embrionului de găină. În 1960, Katz, Enders și Holloway, Krugman *et al.* și Black și Sheridan publică rezultatele primelor încercări de vaccinare a copiilor, efectuate începând cu anul 1958, utilizând vaccin preparat din tulpina *Edmonston A* și *B*, cu administrare, comparativă, orală, nazală, conjunctivală și parenterală. Răspunsul imunogen la cele două vaccinuri a fost, în general, similar. Seroconversia s-a situat la peste 95%, dar reacțiile postvaccinale au avut o frecvență ridicată.

În perioada 1961-1965 se publică mai multe studii asupra rezultatelor utilizării *vaccinului Edmonston B*, suplimentar atenuat, administrat parenteral, singur sau însoțit de administrarea concomitentă de Ig umane, cu rezultate bune. Se constată însă că Ig asociate vaccinurilor vii atenuate reduc incidența și gravitatea reacțiilor postvaccinale, dar determină scăderea semnificativă a intensității răspunsului imunitar.

Schwartz *et al.* obțin un *vaccin suplimentar atenuat*, plecând de la tulpina Edmonston, supusă la un număr mare de pasaje și la temperaturi mai scăzute. Krugman *et al.* utilizează, pe loturi separate de copii, pentru comparație, vaccin *Edmonston* și *Schwarz*, acesta din urmă dovedindu-se slab reactogen și corespunzător în ceea ce privește imunogenitatea. În numeroase studii se apreciază că vaccinurile vii atenuate, administrate într-o singură doză, subcutanat sau intramuscular, dau rezultate optime. Asocierea lor cu Ig sau cu vaccinurile omorâte ridică o seamă de probleme privind inocuitatea mai scăzută a răspunsului imunitar și favorizează apariția unor fenomene de hipersensibilizare, cu urmări uneori grave pentru copilul vaccinat. Dintre numeroasele tipuri de vaccin cu virus viu atenuat (Enders, Biken, Denken, Fadeeva, Smorodințev, Bekenham, Milovanovic, Huang, Okono și Mutai, McCrumb, Krugman etc.), s-a impus în practică, pentru mult timp, *vaccinul preparat din tulpina Schwarz*, ca fiind cel mai atenuat, cu slabă putere reactogenă și cu o capacitate imunogenă optimă. Institutul Mérieux din Lyon a preparat, sub licență americană, *Vaccinul Rouvax*, liofilizat și hiperatenuat. Alături de acestea se pot enumera și alte vaccinuri, cum este și cel românesc, preparate din tulpina Edmonston sau tulpini autohtone. Efectele, posibil oncogene, ale unor virusuri întâlnite accidental în vaccinurile vii atenuate și eventualitatea „contaminării" acestor vaccinuri cu virusuri sau cu alți agenți infecțioși au fost înlăturate prin utilizarea la prepararea vaccinurilor a unor culturi celulare diploide umane sau de maimuță provenite de la donatori corect selecționați și care pot fi obținute și păstrate zeci de ani în laborator la –96°C, fără a-și altera viabilitatea.

Vaccinul cu virus viu atenuat, folosit pe scară tot mai largă încă din 1960, și-a dovedit eficacitatea reducând puternic incidența rujeolei în țările în care a fost aplicat. Seroconversia la copiii vaccinați este de peste 90%, dar în cazul copiilor mici există riscul producerii interferenței dintre anticorpii materni și antigenul vaccinal. De aceea se recomandă ca acest tip de vaccin să se administreze la copiii de 9-11 luni, vârstă la care cei mai mulți dintre ei au un nivel scăzut al anticorpilor materni, iar seroconversia postvaccinală poate avea un nivel acceptabil. Totuși, copiii din zonele cu rujeolă endemică prezintă riscul unui nivel seric ridicat al anticorpilor antirujeolă materni și, astfel, 20%-30% dintre copiii din zonele urbane, deși vaccinați, riscă îmbolnăvirea prin rujeolă. Întrucât morbiditatea și mortalitatea prin rujeolă au o incidență ridicată la copiii în vârstă de până la 9 luni, există un mare interes pentru a modifica strategia imunizărilor antirujeolice, vaccinând copiii de vârstă mai mică pe căi diferite, cu doze variate, cu tulpini noi (1, 28, 38). Astfel, se consideră că *vaccinul Edmonston-Zagreb*, derivând din tulpina *Edmonston-B* și ulterior atenuată prin pasaje pe celule diploide umane, poate fi mai imunogen la copii decât tulpina Schwarz, foarte larg utilizată și care a fost atenuată pe fibroblaști de embrioni de pui. În unele observații epidemiologice, rata seroconversiei a fost de 90% la copiii de 4-6 luni, vaccinați cu *vaccin Edmonston-Zagreb*. Întrucât în mai multe dintre experimentele în cauză s-au folosit doze mai mari decât cele utilizate în mod obișnuit, se pune problema dacă creșterea nivelului seroconversiei ține de tulpină sau de doza folosită.

De aceea, s-au efectuat experimente populaționale, comparându-se eficiența *vaccinului Edmonston-Zagreb* și *Schwarz*, administrate în 3 doze diferite, pe cale subcutanată, la copii în vârstă de 6 luni și cu doza standard pentru cei de 9 luni, ținându-se cont de titrul anticorpilor prevaccinali. Vaccinul Edmonston-Zagreb, în doză medie sau mai mare decât cea standard, s-a dovedit mai eficient la copiii de 6 luni decât vaccinul Schwarz, cel mai utilizat pentru vaccinarea copiilor de 9 luni, într-o doză de 0,5 ml. *Vaccinul Edmonston-Zagreb* derivat din tulpina *Edmonston-B*, cu pasaje primare pe celule de rinichi de câine, urmate de 19 pasaje pe celule diploide umane (WI-38), este mai imunogen decât vaccinul Schwarz, administrat în trei doze, la copiii în vârstă de 6 luni. *Vaccinul Schwarz, provenit din tulpina Edmonston A* și atenuat prin pasaje pe fibroblași de embrioni de pasăre, produce o seroconversie optimă la copiii fără anticorpi antirujeolă de origine maternă, a cărei calitate depinde de mărimea dozei vaccinale. Este posibil ca atenuarea pe celule diploide umane să determine o mai mare afinitate a virusului vaccinal *Edmonston-Zagreb* pentru celulele umane și, de aici, o imunogenitate crescută. Cele mai multe observații atestă faptul că dozele mari de vaccin administrate la copii, cu anticorpi materni preexistenți, determină o seroconversie ridicată. Reacțiile adverse nu sunt mai

frecvente dacă se măresc dozele sau se scade vârsta de vaccinare.

În țările africane, vaccinul preparat din tulpina *Edmonston-Zagreb* produce o seroconversie mai bună şi titrurile protective se înregistrează şi la copiii în vârstă de 4-6 luni. De aceea, începând cu anul 1990, OMS a recomandat folosirea *vaccinului Edmonston-Zagreb* la copiii în vârstă de 6 luni în țările unde rujeola continuă să determine decese la copiii în vârstă de sub 9 luni. Durata protecției postvaccinale este suficient de lungă dacă vaccinarea se practică la vârsta de 4-6 luni, dar se asigură revaccinarea la 8-10 luni (47). Injectarea subcutanată poate fi asociată sau înlocuită cu administrarea prin aerosoli (A.B. Sabin *et al.*) cu vaccin monovalent, bivalent antirujeolă-rubeolă (RR) sau trivalent, antirujeolă-parotidită-rubeolă (RPR). În cazul acestor asocieri vaccinale, vor fi necesare precauții legate de riscul inducerii meningoencefalitei de către virusul parotidian inclus în vaccin, complicație semnalată în Anglia, Japonia şi în alte țări, după anul 1988, când s-a extins folosirea vaccinului RPR. La început, în SUA, Canada, Australia şi apoi în unele țări din Europa s-au folosit atât vaccinul monovalent antirujeolă, cât şi RR sau RPR. De-a lungul timpului s-au folosit diferite scheme de vaccinare, utilizându-se variate produse imunizante (38, 63, 68, 72, 73). Cea mai utilizată schemă a cuprins injectarea preparatului imunizant pe cale subcutanată, în doză de 0,5 ml la vârsta de 9-15 luni şi a doua, la 4-6 ani. Pot exista şi alte scheme de administrare, cum este cea aplicată în Suedia, care, în 1982, a introdus imunizarea cu vaccinul RPR, cu o primă doză de 0,5 ml la vârsta de 18 luni şi o a doua la 12 ani (7).

Experiența acumulată pe plan mondial arată că vaccinurile folosite nu sunt suficient de eficace când se administrează până la vârsta de un an de zile. Această constatare se bazează pe recrudescența rujeolei la vaccinați (de la $1,4^0/_{0000}$ locuitori în 1988 la $7,3\text{-}8,2^0/_{0000}$ locuitori în 1990-1992), înregistrată în SUA, Canada şi alte țări. De aceea, în anul 1992 a intrat în uz un vaccin ameliorat, iar un altul, complet nou, a fost disponibil în anul 1999. Vaccinurile preparate din tulpinile de virus originale *Edmonston*, cu tipurile *Edmonston-Zagreb*, *Schwarz* şi *AIK-C*, vor fi înlocuite în viitor. Până atunci însă este necesară revitalizarea programelor naționale pentru a reduce incidența bolii prin acoperire vaccinală de peste 90%, folosind vaccinuri preparate cu tulpină Schwarz, supraatenuată, liofilizată. Un asemenea vaccin este eficient îndeosebi pentru imunizarea populațională, la vârsta de 1-3 ani, şi cu o atentă cuprindere a copiilor din anumite colectivități sau cei distrofici, cu astm, boli cronice ale aparatului respirator, cardiopatii, encefalopatii, mucoviscidoză, tuberculoză stabilizată ş.a. *Contraindicațiile* vor include numai bolnavii cu leucemie, cancere generalizate, imunosupresați prin tratamente cu steroizi, iradiații, medicație anticanceroasă, boli cu febră ridicată, tuberculoză evolutivă, malnutriție gravă şi boli severe cronice ale tractusului respirator, persoanele alergice la proteinele din ou sau care au primit Ig cu 6 săptămâni anterior vaccinării. *Administrarea vaccinului* se face pe cale subcutanată, după ce în prealabil produsul liofilizat, în cantitate de 0,5 ml, aflat în fiolă, este diluat cu 0,5 ml apă distilată, livrată într-o seringă de unică folosință. *Seroconversia*, care depăşeşte 95% la vaccinați, se instalează la a 39-a săptămână de la imunizare şi persistă ani de zile, chiar toată viața (31). *Reacțiile adverse* postvaccinale sunt puțin frecvente şi benigne. Se pot înregistra mai ales în a 5-a şi a 14-a zi de la vaccinare: febră cu o durată de 1-3 zile, coriză, rinofaringită, tuse, hiperemie conjunctivală, anorexie, vărsături, diaree, exantem pasager. Extrem de rar se pot înregistra convulsiile, encefalita, şocul anafilactic, artropatiile şi febra de 39°C şi peste. Vaccinul va fi conservat de la producție până la utilizare, pe durata de valabilitate stabilită, la temperatura de 4°C şi ferit de lumină.

În România, rujeola, înainte de introducerea vaccinării, evolua în valuri epidemice cu ciclizare multianuală (600-800 cazuri la $^0/_{0000}$ locuitori) şi cu manifestare endemică, în perioadele interepidemice ($200\text{-}400^0/_{0000}$ locuitori), însoțită de complicații şi decese. La Iaşi, în 1950, Toma şi Constantinescu realizează imunizarea cu vaccin cu virus omorât, sub acțiunea serului de convalescent şi injectat subcutanat. Acelaşi tip de vaccin este administrat, în 1952, de către Şt.S. Nicolau *et al.*, pe cale endonazală sau conjunctivală. În 1967, se practica imunizarea cu o doză unică a copiilor în vârstă de 6 luni, iar în 1971, de 9 luni. În 1975-1976 se realizează asimilarea în producție, la Institutul Cantacuzino, Bucureşti, a *vaccinului cu virus viu atenuat VVR-IC*, preparat din tulpina Schwarz.

Prima acțiune de vaccinare cu largă cuprindere a copiilor în vârstă de 12 luni-4 ani are loc în 1979, folosindu-se vaccinul cu virus viu supraatenuat, liofilizat tip Rouvax. Dacă până în anul 1994 s-a administrat o singură doză de vaccin antirujeolă la copiii în vârstă de 9-15 luni, după acest an s-a introdus o a doua doză, la vârsta şcolarizării. În ambele perioade acoperirea vaccinală a depăşit 93%, inducând o reducere a incidenței rujeolei cu 90% şi a mortalității cu peste 95%.

Programul Extins de Vaccinare al OMS cuprinde între obiectivele sale şi creşterea acoperirii vaccinale antirujeolă la 99% pentru copiii în vârstă de sub 2 ani, cu introducerea unei revaccinări la vârsta de 6-12 ani, iar la 15-18 ani, cei care nu au primit două doze de vaccin vor fi revaccinați, pentru fete fiind recomandată bivaccinarea antirujeolă-antirubeolă. În cazul izbucnirii unor epidemii de rujeolă printre adolescenți sau tineri, în SUA s-a administrat vaccin monovalent sau trivalent, indiferent de starea imunitară anterioară, înregistrându-se o creştere semnificativă a titrului anticorpilor antirujeolă. În unele țări în curs de dezvoltare, rujeola produce numeroase decese, mai ales printre copiii în vârstă de sub 9 luni de zile; de asemenea, şi printre copiii spitalizați sau cei asistați în instituții medico-sociale. În toate aceste situații se recomandă vaccinarea înainte de vârsta de 6 luni, cu o revaccinare după 9 luni. Eşecurile primovaccinării, semnalate pentru un număr semnificativ de copii, cu recrudescența bolii la preşcolari şi şcolari, impun folosirea unei scheme de imunizare care să includă primovaccinarea la vârsta de 6 luni de zile, cu o revaccinare la 9-12 luni şi o alta la vârsta adolescenței. În prezent, apariția rujeolei la unii dintre copiii vaccinați sau reemergența generală a acesteia se explică prin: insuficienta stimulare antigenică printr-o singură doză de vaccin; persistența anticorpilor specifici materni; conservarea şi manipularea incorectă a vaccinului; producerea de interferon de către infecțiile virale acute respiratorii concomitente şi intervenția unor factori genetici. Cu toate dificultățile semnalate, vaccinoprevenția şi-a demonstrat eficiența, motiv pentru care, la

nivel mondial, rujeola a fost inclusă în programe de eliminare până în anul 2007 şi de eradicare până în anul 2010-2015 (20, 21, 55, 81, 82, 84). Pentru realizarea acestor obiective, în prezent se fac eforturi spre a înlătura obstacolele ce pot reduce din eficienţa vaccinoprevenţiei. Între acestea sunt incluse: termolabilitatea vaccinului; blocarea imunogenităţii acestuia de către imunoglobuline, interferoni şi anticorpii proveniţi de la mamă; absenţa naturală a seroconversiei la 1-5% dintre vaccinaţi; diminuarea progresivă, uneori pe termen scurt, a titrului anticorpilor postvaccinali; tendinţa deplasării infecţiei spre copiii mici şi spre cei mari, adolescenţi şi chiar adulţi; formarea golurilor imunitare prin nerecuperarea contraindicaţiilor la vaccinare, mobilitatea populaţiei, motivaţii mistico-religioase, neglijenţe populaţionale şi medico-sanitare (30, 85, 88, 90).

Combaterea

În condiţiile derulării programului de vaccinoprevenţie antirujeolă, măsurile comune de combatere (ancheta epidemiologică, depistarea activă a cazurilor tipice şi atipice, izolarea, supravegherea contacţilor, acoperirea golurilor imunitare prin vaccinare şi revaccinare etc.) vor fi aplicate atât pentru manifestările sporadice, cât şi pentru cele epidemice ale rujeolei, spre a depista şi neutraliza cauzele apariţiei bolii, spre a evita diseminarea virusului şi a asigura tratamentul optim (18, 19, 82, 87).

Bibliografie

1. Aaby P., Andersen M., Sodemann M. *et al.*: Reduced childhood mortality after standard measles vaccination at 4-8 mouths compared with 9-11 mouth of age; *Brit. Med. J.*, 1993, 307, 6915, 1308-1311.
2. Atkinson W.L.: Epidemiology and prevention of measles; *Dermat. Clin.*, 1995, 1393, 553-559.
3. Atmar R.L., Englund J.A., Hammill H.: Complications of measles during pregnancy; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 217-226.
4. Barkin R.M.: Measles mortality. Analysis of the primary cause of death; *Am. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 307-309.
5. Beersnue N.F., Galoma J.M., Von Druten H.A. *et al.*: Subacute sclerosing panencephalitis in the Netherlands, 1976-1990; *Inter. J. Epid.*, 1992, 21, 3, 583-588.
6. Bloch A.B., Orenstein W., Ewing W.M. *et al.*: Measles outbreak in a pediatric practice: airborne transmission in an office setting; *Pediatrics*, 1985, 75, 767-783.
7. Botlinger M.: Boosting effect of a second dose of measles vaccine given to 12 year-old children; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1993, 25, 2, 239-243.
8. Brauner E., Rugină V. *et al.*: Rujeola înaintea vaccinării; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1980, 2, 251-255.
9. Buzdugan I., Romaniuc A., Dumitrache D. *et al.*: Aspecte ale procesului epidemiologic al rujeolei în contextul imunizării active; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1985, 1, 62-66.
10. Cajal N. *et al.*: *Profilaxia specifică antirujeolică în România. Studiul comparativ al unor vaccinuri cu virus viu atenuat*; 1969, 20, 275-278.
11. Cernescu C., Şorodoc J., Cajal N.: *Rujeola*; Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1978.
12. Cernescu C., Popescu-Tismana G., Alaicescu M. *et al.*: The continous decrease in the number of SSPE annual cases ten years after compulsory anti-measles immunization; *Rev. Roum. Virol.*, 1990, 31, 1, 13-18.
13. Cernescu C.: *Virusologie medicală*; ediţia a II-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1998.
14. Chui L., Marusyk R.G., Pabst H.F.: Measles virus specific antibody in infants in a highly vaccinated society; *J. Med. Virol.*, 1991, 33, 199-204.
15. Ciufecu E.: Virusul rujeolos; *Bacter. Virusol.*, 1983, 28, 311-314.
16. Clements C.J., Strasbourg M., Felicity T. *et al.*: The epidemiology of measles; *WHO statist.*, 1992, 45, 285-290.
17. Cote T.P., Siverston D., Horan J.M. *et al.*: Evaluation of a two-dose measles, mumps and rubella vaccination schedule in a cohort of college athletes; *Publ. Health. Rep.*, 1993, 108, 4, 431-435.
18. Cutts F.T., Henderson R.H., Clements C.J. *et al.*: Principles of measles control; *WHO Bull.*, 1991, 69, 1, 1-7.
19. Cutts F.T.: Measles control in young infants; *Lancet*, 1993, 43, 8853, 1162-1164.
20. Cutts F.T., Steinglass L.: Should measles be eradicated?, *Brit. Med. J.*, 1998, 316, 765-767.
21. De-Quadros C.A., Olive J.M., Hush B.S. *et al.*: Measles elimination in the America. Evolving strategie; *JAMA*, 1996, 275, 3, 224-229.
22. De-Jong J.G.: The survival of measles virus in air, in relation to the epidemiology of measles; *Arch. Ges. Virusforsch.*; 1965, 16, 97-103.
23. De-Serres G., Boulioune M., Ratnom S. *et al.*: Effectivenes of vaccination at 6 to 11 mouths of age during ou outbreak of measles; *Pediatrics*, 1996, 97, 2, 232-235.
24. Dincă L.: *Vaccinarea antirujeolică*; Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1980.
25. Drăgan M.I.: *Rujeola*; Ed. Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 1998.
26. Enders J.F., Peebles T.C.: Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 86, 277-284.
27. Enders J.F.: Measles virus, historical review, isolation and behavior in various systems; *Am. J. Dis. Child.*, 1962, 103, 282-286.
28. Erdman D.D., Heath J.L., Watson J.C. *et al.*: Immunoglobulin M antibody response to measles virusfollowing primary and secondary vaccination and natural virus infection; *J. Med. Virol.*, 1993, 41, 1, 44-48.
29. Fine P.E., Zell E.R.: Outbreaks in highly vaccinated populations: implicatious for studies of vaccine performance; *Am. J. Epid.*, 1994, 139, 1, 79-90.
30. Frank J.A., Orenstein W.A., Bart K.J. *et al.*: Major impediments to measles elimination; *Am. J. Dis. Child.*, 1985, 39, 881-888.

31. Garenne M., Leroy C., Beau J.P., Seue I.: Efficacy of measles vaccine after controlling for exposure; *Amer. J. Epidem.*, 1993, 138, 3, 182-195.
32. Gazala E., Karplus M., Liberman J.R. *et al.*: The effect of maternal measles on the fetus; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1985, 4, 203-205.
33. Gershon A.A.: Measles virus (Rubeola). În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell, Douglas and Bennett (coord.), Churchill-Livingstone, New York *et al.*, 1995, 1519-1526.
34. Gershon A.: Measles (Rubeola). În: Harrison, *Principles of internal medicine*; ediția a XIV-a, vol.1, ediție internațională, McGraw-Hill, 1998, 1123-1125.
35. Giammanco G., Livolti S., Salemi I. *et al.*: Immune response to simultaneous administration of a combined measles, mumps and rubella vaccine with booster doses of diphteria-tetanus and poliovirus vaccine; *Eur. J. Epidemiol.*, 1993, 9, 2, 199-203.
36. Gindler J.S., Atkinson W., Markowitz L.E. *et al.*: Epidemiology of measles in the United States in 1989 and 1990; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1992, 841-846.
37. Ivan A.: Stadiul actual al epidemiologiei şi profilaxiei rujeolei; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1976, 1, 149-154.
38. Ivan A., Azoicăi D.: Vaccinarea antirujeolă. În: *Vaccinologie*; Ivan A., Azoicăi D. (coord.), Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 106-113.
39. Ivan A., Azoicăi D., Grigorescu R.: Rujeola. În: *Epidemiologie generală şi specială*; A. Ivan, D. Azoicăi, R. Grigorescu (coord.), Ed. Polirom, Iaşi, 1996, 39-43.
40. Kaplan L.J., Daum R.S., Smaron M. *et al.*: Severe measles in immunocompromised patients; *JAMA*, 1992, 267, 1237-1241.
41. Katz M., Stiehm E.R.: Host defense in malnutrition; *Pediatrics*, 1977, 59, 490-494.
42. Krasinski K., Bokowsky W.: Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus; *JAMA*, 1989, 261, 2512-2516.
43. Krugman S., Giles J.P., Friedman H. *et al.*: Studies on immunity to measles; *J. Pediatr.*, 1965, 66, 471-475.
44. Lavi S. *et al.*: Administration of measles, mumps and rubella virus vaccine (live) to egg allergic children; *JAMA*, 263, 269-274.
45. Loutan I., Paillard P.S.: Measles in a West African community; *Bull. WHO*, 1992, 70, 6, 741-744.
46. Markowitz L.E., Preblud S.R., Fine P.E. *et al.*: Duration of live measles vaccine induced immunity; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1990, 9, 101-110.
47. Markowitz L.E. *et al.*: Immunization of six-month-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines; *New Engl. J. Med.*, 1990, 322, 580-587.
48. Markowitz L.E. *et al.*: Persistence of measles antibody after revaccination; *J. Infect. Dis.*, 1992, 166, 205-209.
49. Măgureanu E., Feller H. : Contribution à l'étude de l'évolution historique de quelques maladies infectieuses en Roumanie. II. La rugéole (1898-1964); *Arch. Roum. Path. Exp.*, Bucureşti, 1965, 24, 959-965.
50. Măgureanu E., Feller H.: Date asupra epidemiologiei rujeolei în România; *St. Cerc. Virusol.*, 1973, 24, 4, 261-281.
51. Meulen V.T., Müller D., Käckell Y. *et al.*: Isolation of infectious measles virus in measles encephalitis; *Lancet*, 1972, 2, 1172-1176.
52. Miller C., Farrington C.P., Herbert K.: The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales, 1970-1989; *Intern. J. Epid.*, 1992, 21, 5, 998-1006.
53. Minnich L.L. *et al.*: Use immunfluorescence to identify measles virus infection; *J. Clin. Microbiol.*, 1991, 29, 1148-1154.
54. Modlin J.F., Jabbour J.T., Witte J.J. *et al.*: Epidemiologic studies of measles, measles vaccine and subacute sclerosing panencephalitis; *Pediatrics*, 1977, 59, 505-509.
55. Nedelcu I.N., Mihăileanu C., Dobrescu A.: Evaluarea economică a vaccinării antirujeolice în sectorul III al Municipiului Bucureşti; *Bact. Vir. Paraz. Epid.*, 1989, 2, 163-168.
56. Norrby E., Oxman M.N.: Measles. În: *Virology*; Fields B.N. (coord.), Raven Press, New York, 1990, 1013-1044.
57. Oană C., Teodorovici Gr. *et al.*: Rujeola în judeţul Iaşi, 1951-1973; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1980, 3, 402-406.
58. Panum P.: Observations made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846; *Med. Classics*, 1938, 3, 829-834.
59. Păun L., Fillotti P., Brestoiu M.: Prima campanie naţională de vaccinare antirujeolică; *Viaţa Med.*, Bucureşti, 1990, 4, 185-189.
60. Ramsay M.E., Moffat D., O'Counor M.: Measles vaccine: a 27-years follow-up; *Epid. Inf.*, 1994, 112, 2, 409-412.
61. Ray C.G.: Measles (Rubeola). În: Harrison, *Principles of internal medicine*; vol. 1, ediţie internaţională, McGraw-Hill, Inc., 1994, 825-827.
62. Rivera M.E. *et al.*: Nosocomial measles infection in a pediatric hospital during a community-wide epidemic; *J. Pediatr.*, 1991, 119, 183-188.
63. Robbins A. S.: Controversus in measles immunization recommendation; *Western J. Med.*, 1993, 158, 1, 36-39.
64. Romaniuc A.: Aspectele epidemiologice actuale ale rujeolei în Moldova (România); *J. Med. Prev.*, 1995, 3, 1-2, 121-126.
65. Romaniuc A.: Presents and future problems in the epidemiological surveillance of measles; *J. Med. Prev.*, 1997, 5, 2, 82-86.
66. Romaniuc A.: *Contribuţii la studiul epidemiologiei rujeolei în Moldova (România), în contextul generalizării vaccinoprevenţiei*; Teză de doctorat, U.M.F. „Gr. T. Popa" Iaşi, 1998.
67. Sarchielli P., Tregnattini A., Usoi F. *et al.*: Role of virus in the etiopathogenesis of multiple sclerosis; *Acta Neurol.*, 1993, 15, 5, 363-381.

68. Schlenker T.L., Bain C., Baughman A.L. *et al.*: Measles herd immunity. Association of attack rates with immunization rates in preschool children; *JAMA*, 1992, 267, 823-826.
69. Sever J.L.: Persistent measles infection of the central nervous system: subacute sclerosing panencephalitis; *Rev. Infect. Dis*., 1983, 4, 467-473.
70. Suciu D.: *Contribuţii la epidemiologia şi profilaxia rujeolei*; Teză de doctorat, U.M.F. Bucureşti, 1976.
71. Teodorovici Gr.: Rujeola. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Gr. Teodorovici (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 179-184.
72. Teodorovici Gr., Ivan A.: Vaccinarea antirujeolică. În: *Orientări în epidemiologia contemporană*; Ed. Junimea, Iaşi, 1984, 162-166.
73. Tulchinsky T.H., Ginsberg G.M., Abed Y. *et al*.: Measles control in developing and developed countries: the case for a two-dose policy; Bull. WHO, 1993, 71, 1, 93-103.
74. Voiculescu Gh. M.: Rujeola, în *Boli infecţioase*, vol. II, Voiculescu Gh.M. (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 45-64.
75. Wassilak S., Bernier R., Herrmann K. *et al*.: Measles serconfirmation using dried capillary blood specimens in filter paper; *Pediatr. Infect. Dis. J*., 1984, 3, 117-121.
76. Wood P.J., Brunell P.A.: Measles control in the United States: problems of the past and challenges for the future; *Clin. Microb. Rev*., 1995, 8, 2, 260-267.
77. *** Bilan positif de dix années de vaccination antirugéoleuse; *Relevé Épidém. Hebd.*, 1976, 21, 162-166.
78. *** Measles control in the 1990: plan of action for global measles control; *WHO*, Geneva, 1992.
79. *** Retrospective assessment of vaccination coverage among school-aged children-selected U.S. cities; *MMWR*, 1992, 41, 103-107.
80. *** Meeting on advances in measles eliminations; *Weekly Epid. Rec*., 1996, 71, 305-312.
81. *** Measles elimination in the Americas: evolving strategies; *JAMA*, 1996, 275, 224-229.
82. *** Measles eradication; *MMWR*, 1997, 46, RR-11, 1-21.
83. *** Progress toward elimination of measles from the Americas; *MMWR*, 1998, 47, 10, 189-193; Ibid. 1049-1054.
84. *** Advances in global measles control and elimination; *MMWR*, 1998, 47, RR-11, 1-23.
85. *** Progres toward measles elimination – Southern Africa, 1996-1998; *MMWR*, 1999, 48, 27, 585-590.
86. *** Transmission of measles among a highly vaccinated school population – Anchorage, Alaska, 1998; *MMWR*, 1999, 47, 51-52, 1109-1112.
87. *** Global measles control and regional elimination 1998-1999; *MMWR*, 1999, 48, 49, 1124-1130.
88. *** Measles control – South – East Asia region, 1990-1997; *MMWR*, 1999, 48, 25, 541-545.
89. *** Epidemiology of measles – United States, 1998; *MMWR*, 1999, 48, 34, 749-753.
90. *** Measles outbreak – Netherlands, April 1999-January 2000; *MMWR*, 2000, 49, 14, 299-303.
91. *** Progress toward interrupting indigenous measles transmission – region of the Americas, January 1999-September 2000; *MMWR*, 2000, 49, 43, 986-999.

Rubeola

Doina Azoicăi

Date generale

Rubeola este o boală acută febrilă, frecvent benignă la copil şi adult, manifestată prin exantem caracteristic şi limfadenopatie, care poate determina, prin evoluţia sa în timpul gravidităţii, o infecţie cronică gravă şi malformaţii ale produsului de concepţie.

La mijlocul secolului al XVIII-lea rubeola (*rubella* [engl.] sau *measles* [germ.]) a fost descrisă, pentru prima dată, de doi medici germani, iar în 1881 a fost recunoscută ca o entitate clinică distinctă (15).

Oftalmologul australian McAlister Gregg constată, în 1941, existenţa unei legături între cataracta congenitală şi rubeola dobândită de mamă în timpul gravidităţii. În 1942, K. Habel *et al.* au reuşit să producă boala la animalele de experienţă, prin contaminarea maimuţei *Maccaca mulatta* cu produsele patologice ale bolnavilor (sânge şi filtratul secreţiei nazale), iar în 1948, Anderson dovedeşte posibilitatea transmiterii virusului la om, reproducând boala la voluntari (33). Parkman *et al*., Weller şi Neva (14) au izolat, pentru prima dată, în 1962, virusul rubeolei din culturi celulare. În 1964, o epidemie de o amploare deosebită, care a evoluat în SUA şi a afectat 12.500.000 de persoane, a produs peste 20.000 cazuri de malformaţii congenitale grave, ceea ce a determinat accelerarea cercetărilor pentru obţinerea unui preparat imunizant. În anul 1965, a fost utilizată o primă tulpină (HPV 77) pentru dezvoltarea producţiei de vaccinuri în SUA (20). După acest moment important, au fost obţinute progrese remarcabile în domeniul cunoaşterii bolii şi a consecinţelor infecţiei asupra produsului de concepţie, ceea ce a influenţat evoluţia metodelor de diagnostic şi de prevenţie.

Rubeola este o boală cu răspândire universală, care s-a manifestat înaintea aplicării preparatelor vaccinale, frecvent sub forma unor epidemii cu consecinţe dramatice. După 1969, incidenţa rubeolei a scăzut semnificativ în SUA, ca o consecinţă a aplicării programelor de imunizare (46, 47). Acest fapt a fost constatat în toate ţările care au adoptat o politică de vaccinoprevenţie, cum ar fi Australia, Finlanda, Franţa, Anglia, Suedia etc. În aceste teritorii, numărul cazurilor de rubeolă a

scăzut semnificativ în fiecare an, fapt ce nu s-a semnalat în țările cu un nivel economic redus, în care virusul a continuat să aibă o circulație intensă (11). În India, lipsa unei strategii de imunizare are drept consecințe menținerea unui nivel de receptivitate de 45% a femeilor aflate în perioada vârstei fertile, ceea ce determină un risc crescut de infecție congenitală la copil (15).

Deoarece în Franța, până în 1987, nu s-a constatat o scădere semnificativă a infecției cu virusul rubeolei depistate în timpul gravidității, au fost luate măsuri de adaptare a schemelor de vaccinare pentru o protecție eficientă a populației. Acest fapt a determinat o descreştere semnificativă a incidenței bolii după 1988, cu semnalarea unei recrudescențe în anii 1996 şi 1997, consecință a relaxării programelor de imunizare (15).

În Anglia, rubeola la gravide şi copii înregistrează valori epidemice la aproximativ fiecare 4 ani. Acest fapt este demonstrat şi de evaluările seroepidemiologice care au relevat o prevalență a femeilor receptive diferită de la an la an (2,2% în 1987 şi 1,4% în 1989). Programul de vaccinare introdus în Anglia în 1970 a redus semnificativ riscul infecției în timpul gravidității (23). În Grecia, un studiu retrospectiv asupra situației rubeolei congenitale, corelat cu introducerea imunizării active, subliniază că, după anul 1975, moment al aplicării preparatului rujeolo-rubeolo-parotidian, la copiii de peste un an nivelul protecției „indirecte" prin vaccinarea gravidei s-a menținut la 50%. În consecință, s-a considerat utilă vaccinarea cu o doză suplimentară la adolescență (25).

Cu toate încercările de modelare a strategiilor de imunizare a populației din țările dezvoltate, obiectivul lansat de Organizația Mondială a Sănătății, anume eliminarea, în anul 2000, a rubeolei congenitale indigene în Europa, nu a fost atins (37, 54). În SUA, pe un fond de sporadicitate a bolii, în ultimele decenii s-au semnalat izbucniri epidemice, cum ar fi cele din 1990, care au afectat mai ales adulții peste 30 de ani, iar în 1991 s-au semnalat 400 cazuri de îmbolnăviri în diferite regiuni (Michigan, New York, Ohio, Tennesse, Pensylvania) (Fig. 1) (6, 40, 41, 43, 44).

În România, morbiditatea prin rubeolă a scăzut considerabil după 1990 (47,2 cazuri$^0/_{0000}$ locuitori), comparativ cu anul de referință 1970 (513,0 cazuri$^0/_{0000}$ locuitori), constatându-se însă variații ale incidenței bolii în ultimii zece ani. Cele mai crescute valori au fost înregistrate în 1995 (255,9 cazuri$^0/_{0000}$ locuitori) în contextul absenței vaccinării sistematice a populației receptive (18, 57). Creşterea numărului copiilor cu sindrom rubeolic congenital (SRC), estimată la 150 cazuri/an, şi riscul unor valuri epidemice la 6-8 ani, ca urmare a caracteristicilor de periodicitate a evoluției naturale a bolii, au determinat şi în România vaccinarea unor grupuri din populație în 1998, 1999 şi aplicarea, din anul 2000, a Programului de Supraveghere şi Control al SRC (56) (Fig. 2).

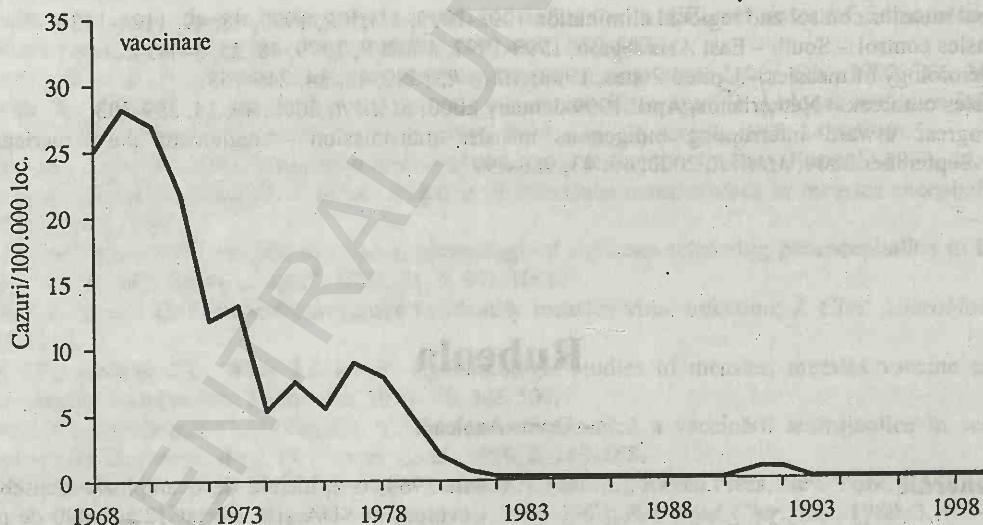


Fig.1. *Incidența rubeolei în SUA, în 1999* (MMWR, *2001, 48, 53)*

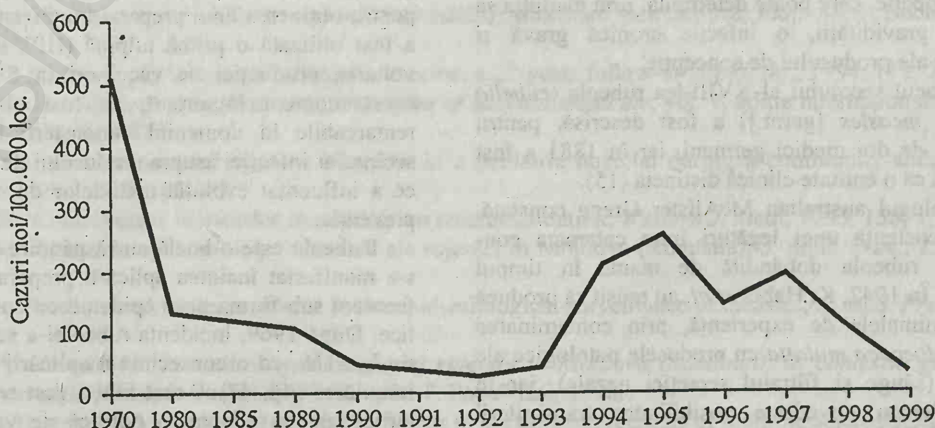


Fig.2. *Incidența rubeolei în România, în perioada 1970-1999*

Indicele de letalitate prin rubeolă este scăzut, decesele fiind semnalate numai în cazul unor complicații encefalitice sau determinate de SRC. Pierderile medicale importante înregistrate prin îngrijirile acordate copiilor cu SRC, cât şi cele economice, estimate în SUA după epidemia din 1964 la 842.000 zile de spitalizare, 3,5 milioane zile de lucru pierdute şi 1 miliard de dolari cheltuiți pentru recuperarea persoanelor cu handicap, justifică preocupările continue de limitare a manifestării bolii şi introducerea unei metode de prevenție eficientă (49, 50).

Agentul etiologic

Virusul rubeolei aparține familiei *Togaviridae* şi genului *Rubivirus*, fiind singurul component al acestuia. Particula virală cu dimensiuni de 60-70 nm diametru deține o capsidă icosaedrică care protejează ARN-ul monocatenar şi un înveliş lipidic ce posedă spiculi cu structură glicoproteică. Structurile polipeptidice sunt denumite E_1, E_2 şi C. Epitopii antigenici care induc sinteza de anticorpi neutralizanți şi hemaglutinanți sunt localizați la nivelul glicoproteinei E_1. Virusul rubeolei prezintă o redusă variație nucleotidică.

Un studiu asupra unor tulpini diferite izolate din Europa, SUA și Asia a demonstrat modificări structurale nucleotidice de 0-8,77%, ceea ce antrenează o diferență minoră în secvențierea acizilor aminați de 0-1,96% (15). Replicarea virusului are loc în citoplasma celulei gazdă. Cultivarea lui se poate realiza pe celule de rinichi de maimuță africană, utilizându-se tehnica prin excluzie, deoarece în anumite culturi de țesuturi şi în mod particular umane, virusul rubeolei nu provoacă modificări citopatice evidente. Virusul este cultivabil şi pe celule de rinichi de iepure sau de hamster, necesitând o durată mai lungă de timp (5-10 zile) până la apariția efectului citopatogen (36).

Virusul este puțin stabil, fiind distrus de căldură, eter, solvenți lipidici, tripsină, formalină şi radiații ultraviolete. Este rezistent la frig, fiind posibilă conservarea lui timp de 1 an la –60°C. Este inactivat de amantadină.

Pătrunderea în organism are loc la nivelul aparatului respirator, fiind posibilă izolarea virusului de la bolnavi din lichidul de spălătură nazofaringiană, sânge, leucocite, materii fecale şi urină. De la cazurile cu rubeolă congenitală, izolarea este constantă şi de o durată lungă de timp, ceea ce demonstrează fenomenul de persistență.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de *omul bolnav*, cu forme tipice sau atipice de boală, în cea din urmă categorie fiind incluşi şi copii cu rubeolă congenitală. *Purtătorii preinfecțioşi* de virus sunt contagioşi cu aproximativ o săptămână înaintea debutului bolii; *purtătorii sănătoşi* elimină virusul un număr redus de zile şi *purtătorii foşti bolnavi* diseminează agentul patogen pe o durată variabilă de timp care poate depăşi 12-15 luni (27).

În rubeola congenitală, eliminarea virusului este de 100-1000 de ori mai intensă decât la copiii care au contractat infecția după naştere (19, 48).

Sursele pot răspândi virusul, cu intensitate variabilă, prin secrețiile faringiene, nazale, conjunctivale, cervico-uterine, fecale şi urină, ceea ce face ca această boală să fie foarte contagioasă, mai ales cu 7 zile înaintea apariției exantemului şi 5-7 zile după dispariția acestuia.

Moduri şi căi de transmitere. Transmiterea virusului rubeolei prin *modul direct* are loc în familii şi colectivități de preşcolari sau şcolari, prin secrețiile nazofaringiene, sub forma picăturilor Flügge. În rubeola congenitală, contaminarea virală a embrionului sau a foetusului se poate produce: pe cale ascendentă transcervicală (deoarece acesta se poate multiplica la nivelul tractusului genital) sau pe cale hematogenă, transplacentar. În cursul viremiei materne, virusul traversează bariera placentară. În această perioadă, placenta poate fi singura structură infectată, embrionul şi fătul pot rămâne indemni. Diagnosticul antenatal poate fi efectuat prin examinarea vilozităților coriale (22, 52).

Modul indirect de transmitere a virusului rubeolei este puțin probabil, deoarece rezistența lui în mediu este redusă; totuşi, aerul, obiectele şi mâinile recent contaminate pot fi implicate (33).

Receptivitatea populației la acțiunea virusului este generală, aceasta fiind mai crescută la sugarii de 4-6 luni şi copiii cu vârste de 2-3 ani şi 7-10 ani. Deoarece imunitatea în rubeolă scade treptat, adolescenții şi tinerii adulți pot fi receptivi la infecție, chiar în contextul unor imunizări anterioare naturale sau artificial active (24, 31).

Trecerea prin boală conferă o protecție de lungă durată. Imunitatea mediată celular, indusă prin titrurile crescute de limfocite TCD_4+ şi CD8+, poate fi păstrată luni şi chiar ani de la infecția acută. Persistența imunității umorale şi celulare, demonstrată la majoritatea persoanelor care au făcut boala, poate fi evidențiată şi prin forme clinice asimptomatice la reinfecția cu virusul rubeolic. Multiplicarea virusului se poate produce local, la nivelul mucoasei tractului respirator superior, fără a fi urmată de viremie, titrurile anticorpilor protectori crescând considerabil, corespunzător răspunsului imun de tip „booster". În unele cazuri, reinfecția produsă la un interval de timp de la infecția naturală poate fi obiectivată prin apariția unor manifestări de tip artritic sau de *rash* cutanat (8). La persoanele vaccinate, contactul cu virusul, mai ales în contextul unor epidemii importante, nu generează apariția semnelor de boală, dar titrul anticorpilor specifici creşte semnificativ. Viremia este o situație rară la aceste cazuri şi apare pe un fond imunitar insuficient de protectiv, exprimat printr-un titru al anticorpilor determinați prin hemaglutinino-inhibare (HAI) de $< 1/64$. Reinfecția este deci dependentă şi de calitatea răspunsului imunitar, persoanele care au trecut prin infecția naturală având un risc de 10 ori mai redus decât cele imunizate artificial, prin vaccinare (16).

La gravide, 90% dintre infecțiile fetale pot surveni în cazul unei primo-infecții produse înainte de 11 săptămâni de amenoree, după care frecvența acestora scade treptat la 25% între 23 şi 26 săptămâni de sarcină (35). În trimestrul III se produce o nouă creştere a probabilității apariției infecției de până la 100% la sfârşitul graviditătii. În studiile publicate de Daffos *et al.* (9) în 1992, riscul de transmitere a virusului este de 57% dacă

infecţia maternă survine în săptămânile 4-6 de sarcină, 66% în săptămânile 7-12 şi 45% în săptămânile 13-18.

În cazul în care concepţia copilului a avut loc după momentul apariţiei exantemului, se consideră că anticorpii produşi în perioada de sfârşit a viremiei protejează embrionul faţă de infecţia cu virusul rubeolei (Fig. 3). Reinfecţiile în perioada graviditătii rămân asimptomatice, limitându-se la multiplicarea virusului în orofaringe, fără să constituie un risc pentru făt. Numai la persoanele anterior vaccinate, care pierd mai frecvent protecţia specifică, poate să apară viremia cu consecinţe posibile şi asupra copilului. Explicaţia acestui fenomen, de scădere a efectului imunizat postvaccinal, este posibilă printr-o deficienţă cantitativă/calitativă a răspunsului imunitar umoral sau celular (10).

Diferenţierea dintre o infecţie primară şi reinfecţie este practic dificil de realizat. În condiţiile în care reinfecţiile prezintă chiar în situaţii rare un risc pentru făt, se recomandă evitarea, în perioada graviditătii, chiar la femeile vaccinate anterior, a contactului cu surse de virus rubeolic (3).

Factorii dinamizatori-favorizanţi ai declanşării unor manifestări de tip epidemic sunt cei naturali, reprezentaţi de sezonul rece sau de trecere, cât şi oscilaţiile bruşte ale valorilor factorilor meteorologice. Virusul rubeolei se diseminează prin contactele interumane directe favorizate de aglomeraţii, factorii economici care determină starea de deficienţă nutriţională, distrofia, prematuritatea, infecţiile anergizante, la care se pot asocia factorii favorizanţi naturali (33).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic al rubeolei variază în funcţie de vârsta receptivilor, zona geografică şi impactul programului vaccinal aplicat. Incidenţa rubeolei a scăzut semnificativ în ţările unde imunizarea antirubeolă este sistematică, ceea ce determină aspectul sporadic de răspândire a bolii (26, 53). Endemicitatea nu este caracteristică rubeolei, dar poate fi întâlnită în unele colectivităţi de preşcolari şi şcolari. În zonele unde rubeola are o evoluţie naturală, epidemiile se succedă la intervale de 6-7 ani şi afectează, în principal, copiii din grupurile de vârstă 5-9 ani sau chiar mai precoce, cum se constată în zonele tropicale. Femeile gravide pot prezenta un risc mai crescut de contaminare în aceste perioade, mai ales dacă aparţin unei categorii profesionale care explică expunerea mai frecventă la contactul contaminant (profesori, personal medical sau de îngrijire a copiilor din instituţiile medico-sociale) (34). Intensitatea diferitelor manifestări ale procesului epidemiologic nu poate fi evaluată decât parţial, din pricina frecvenţei formelor atipice sau inaparente de boală, ea depinzând totodată de factorii individuali ai persoanelor receptive din teritoriu, dar şi de virulenţa tulpinilor circulante.

Semne clinice de recunoaştere

În *primo-infecţia* cu virusul rubeolei, apariţia primelor semne clinice se produce după o perioadă de *incubaţie* de 13-20 de zile. În *perioada de stare*, semnele clasice de recunoaştere a bolii sunt poliadenopatia şi exantemul de aspect maculo-papulos, cu apariţie treptată la nivelul feţei, cu extinderea rapidă pe trunchi şi extremităţi şi cu o durată medie de 3 zile. Aspectul atipic al exantemului constă în forma uneori intensă, morbiliformă, scarlatiformă sau purpurică, fiind totodată posibilă semnalarea unui exantem de tip rubeolic şi, în cursul unor infecţii, cu enterovirus, adenovirus, virus Epstein-Barr, parvovirus B19, toxoplasmoză sau în cel de cauză alergică (12).

Poliadenopatia se traduce prin hipertrofia lanţului limfatic auricular posterior, cervical posterior şi suboccipital, submaxilar, axilar, supraepitrohlean şi inghinal. Dimensiunile lor sunt variabile, de consistenţă crescută şi sunt uşor sensibili la palpare. Tumefacţiile ganglionare constituie „primul şi ultimul semn al rubeolei", ele debutând cu 4-10 zile înaintea apariţiei exantemului şi persistând 2-6 săptămâni de la dispariţie. Splenomegalia este moderată şi prezenţa ei este inconstantă.

Complicaţiile rubeolei sunt rare şi se limitează la artralgii, la 30% dintre adulţi, şi encefalită (1 la 5000 de cazuri) cu prognostic favorabil şi vindecare fără sechele. Panencefalita rubeolică progresivă se identifică prin titruri înalte de anticorpi antirubeolă în ser şi lichidul cefalorahidian, cu proteinorahie şi niveluri crescute de gamaglobuline. Trombopenia se exprimă prin apariţia purpurei, rar de tip hemoragic la nivelul mucoaselor.

Reinfecţia are frecvent o manifestare de tip asimptomatic, prezenţa ei fiind stabilită pe baza creşterii nivelului anticorpilor în prezenţa sau absenţa unui răspuns specific în IgM, la o persoană anterior

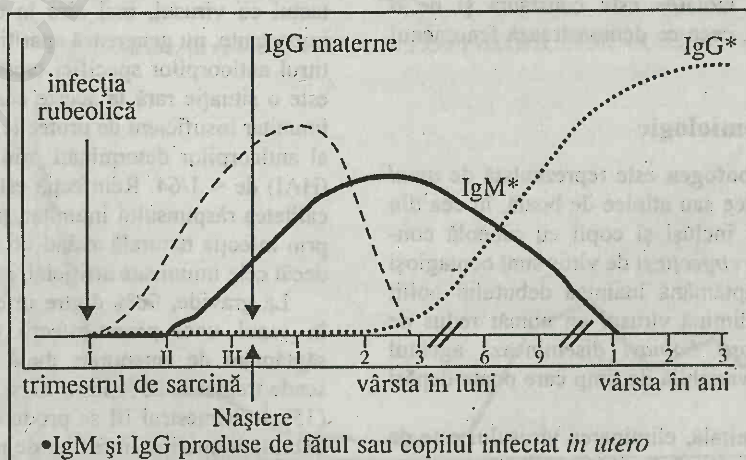


Fig.3. *Răspunsul imunitar în cursul rubeolei congenitale (15)*

imunizată. Incidența reinfecțiilor în timpul gravidității este necunoscută.

Rubeola congenitală este consecința producerii infecției în timpul embriogenezei, care se traduce în principal prin apariția malformațiilor de cord, ale urechii interne, oculare și ale sistemului nervos central (7, 22). *Manifestările clinice* în cadrul sindromului malformativ rubeolic sunt variate: *oculare* – cataractă, microftalmie, iridociclită, retinopatie, glaucom, fibroza irisului; *auditive* – pierderea neurosenzorială a auzului, tulburări vestibulare; *cardiovasculare* – persistența canalului arterial, stenoza arterei pulmonare, defect septal intraventricular, hipoplazia unor artere, necroză miocardică, coarctație de aortă; *sangvine* – purpură trombocitopenică, anemie hemolitică sau hipoplazică; *osoase și musculare* – osteoporoză, hipoplazie mandibulară, anomalii dentare, miozită; *neuropsihice* – microcefalie, encefalită, meningită, paralizii spastice, întârziere mentală, panencefalită cronică progresivă; *genito-urinare* – nefrită interstițială, hipospadias, criptorhidism, anomalii renale; *cutanate* – anomalii ale dermatoglifelor, dermită seboreică, dishidroză; *metabolice și de creștere* – diabet, tulburări de creștere (21).

Calendarul constituirii malformațiilor congenitale relevă riscul crescut de producere a acestora, mai ales în primul trimestru, concomitent cu procesul de organogeneză (70-100%). Astfel, malformațiile cardiace apar când rubeola a survenit în săptămânile 8-10 de sarcină; surditatea în lunile II-III, cele oculare în prima lună (30). Consecințele rubeolei perinatale sunt incomplet cunoscute, iar numărul cazurilor raportate este redus (30).

Prevenția

Prevenția generală. Rubeola evoluând sub forme clinice benigne la copii și adulți, măsurile preventionale urmăresc, în mod special, evitarea producerii bolii în timpul gravidității (51). În ultimii ani au fost adoptate măsuri speciale de supraveghere epidemiologică și imunologică a populației care să permită aprecierea tendințelor de evoluție a morbidității și întocmirea unor prognoze pentru organizarea programelor de imunizare a grupurilor din populație cu risc (13, 55). Sistemul de supraveghere a cazului suspect de sindrom rubeolic congenital (56) urmărește: raportarea urgentă a oricărei situații care se încadrează în criteriile de definiție a cazului suspect; obligația recoltării unei probe de sânge în vederea precizării diagnosticului serologic de la toți copiii sub 1 an diagnosticați sau decedați cu sindrom malformativ; raportarea trimestrială a rubeolei pe medii, sexe și grupuri de vârstă; inițierea unor acțiuni de informare a personalului medical implicat în activitatea de depistare a rubeolei congenitale (42).

Prevenția specială, prin administrarea de imunoglobuline, era recomandată mai ales la gravidele seronegative, cât mai precoce momentului producerii unei contaminări. Eficacitatea administrării nu a fost confirmată.

Prevenția specifică. Utilizarea imunoglobulinelor specifice cu administrare intravenoasă, în aceleași circumstanțe, nu a adus o contribuție importantă la prevenirea rubeolei congenitale, dezavantajul constând și în mascarea simptomelor fără a realiza prevenirea viremiei (29).

Vaccinoprevenția este eficientă, ca urmare a scăderii prevalenței cazurilor de rubeolă cu 98% față de era prevaccinală (52). Realizarea de vaccinuri împotriva virusului sălbatic a fost posibilă după ce în anii 1962-1963 s-a reușit cultivarea acestuia pe culturi de rinichi de maimuță.

Sever *et al.*, în 1963, și Bunyak *et al.*, în 1968, au experimentat pe oameni *vaccinuri cu virus omorât*, care s-au dovedit a avea o antigenitate modestă. Descurajante au fost și primele încercări ale lui Plotkin *et al.*, în 1965 și 1967, și Stokes *et al.*, în 1967, de folosire a unui *vaccin cu virus viu neatenuat*. Acesta reproducea, în general, boala naturală și transmitea virusul la contacții persoanelor vaccinate.

Epidemia de rubeolă din SUA, din 1964, a impulsionat și mai mult ritmul cercetărilor în vederea punerii la punct a unor biopreparate care să confere protecție sigură, valoarea imunoglobulinelor fiind îndoielnică. Astfel, într-un interval scurt de timp, au fost obținute *vaccinuri cu virus viu atenuat*, administrate fie pe cale subcutanată, fie intranazal, și *vaccinuri cu virus omorât*, purificate și concentrate, conținând adjuvanți minerali sau vegetali, administrate subcutanat sau intramuscular. Izolarea hemaglutininei virusului rubeolei a deschis perspectiva utilizării acesteia în prepararea de vaccinuri (4).

Vaccinurile antirubeolă cu virus omorât au fost părăsite îndeosebi din pricina reacțiilor adverse la persoanele imunizate cu acest vaccin și expuse, ulterior, la infecția cu virusul sălbatic.

Astăzi se folosesc exclusiv *vaccinuri cu virus viu atenuat*. Se cunosc numeroase asemenea produse biologice. Primul dintre ele a fost folosit, la nivel populațional, în SUA, începând cu anul 1969. Două dintre acestea derivă din tulpina HPV 77, izolată de Parkman *et al.* de la un tânăr adult bolnav de rubeolă, atenuată prin 77 pasaje (*High Passage Virus*), realizate pe celule renale de maimuță și 5 pe celule embrionate de rață. În scopul evitării transmiterii de agenți străini, care pot parazita celulele simiene, s-au realizat două variante ale tulpinii primitive. Una dintre acestea a fost obținută prin subculturi pe celule renale de câine și a fost denumită ZPV-77-DK 12. Din cauza reacțiilor adverse, foarte frecvente, această variantă a fost părăsită. Cea de a doua variantă a fost obținută prin subculturi pe celule de embrion de rață, având denumirea de HPV-77-DE 5, fiind comercializată în SUA sub numele de Meruvax.

Vaccinul Cendehill a fost obținut dintr-o tulpină de virus izolată din urina unui copil belgian bolnav de rubeolă, atenuată prin 51 de pasaje pe celule renale de iepure. El este comercializat în Franța sub numele de *Ervevax*, iar în SUA sub denumirea de *Cendevax*.

În SUA, în 1979, Plotkin *et al.* prepară și extind utilizarea și în Europa a *vaccinului RA 27/3, cu virus viu atenuat*, folosind țesut de făt, obținut după avort terapeutic, motivat de o rubeolă maternă. Cultivarea s-a realizat pe celule diploide umane W 1-38, cu 35-30 pasaje. Acest vaccin poate fi administrat subcutanat sau intranazal, fiind mai imunogen decât toate celelalte produse vaccinale (seroconversia de 95% cu o protecție

pentru 15 ani şi producerea de Ig secretorii – 32). Vaccinul a fost comercializat în Franţa sub denumirea de *Rudivax*, iar în Anglia – *Almervax*. Se utilizează ca monovalent, bivalent sau trivalent anti: rubeolă-rujeolă şi respectiv rubeolă-parotidită-rujeolă (5). Inocularea primară se practică în primul an de viaţă sau combinat cu vaccinul antirujeolă, administrat la 12-15 luni de viaţă, cu o revaccinare în clasa I primară. *Reacţiile adverse* la acest vaccin sunt puţin frecvente şi de scurtă durată, constând în febră, exantem, limfadenopatie şi artralgii. În Japonia se foloseşte şi un vaccin preparat din tulpina de virus viu atenuat (Takahashi şi Matsura), cultivată pe fibroblaşti embrionari de iepure sau în culturi primare de fibroblaşti embrionari de prepeliţă japoneză.

Vaccinul antirubeolă se poate administra *simultan* cu alte vaccinuri vii, în asociaţii de tipul anti: rujeolă-parotidită-rubeolă (*RPR-Trimovax*); rujeolă-rubeolă (*Ruderovax*); rubeolă-parotidită sau *concomitent* în altă regiune anatomică, în cazul oricărui alt vaccin. De asemenea, se pot asocia şi anatoxinele antidifterie şi tetanos sau numai antitetanos (*DT bis – Rudivax*), într-un amestec extemporaneu.

Seroconversia postvaccinală. O singură doză de vaccin induce elaborarea de anticorpi inhibitori ai hemaglutinării (IH) la 95-98% dintre persoanele receptoare. Deşi media geometrică a titrului anticorpilor în reacţia de inhibare a hemaglutinării este inferioară celei înregistrate după infecţia naturală, vaccinul induce o imunitate care protejează faţă de expunerea la infecţia cu virus sălbatic, clinic manifestă. După două săptămâni de la vaccinare, interval care corespunde timpului de multiplicare al virusului vaccinal în organism, se observă absenţa cazurilor noi de boală printre vaccinaţi. La persoanele vaccinate, virusul rubeolei se găseşte la nivelul faringelui după 7-28 de zile de la inoculare, comparativ cu infecţia naturală, în care acesta se poate izola din nazofaringe cu 7 zile înainte de instalarea exantemului şi încă alte 15 zile după. Nivelul anticorpilor specifici descreşte uşor de-a lungul anilor, considerându-se că protecţia conferită prin vaccinare este de lungă durată, chiar toată viaţa, atât faţă de infecţia subclinică, viremică, cât şi în cazul infecţiei exprimate clinic.

Este posibilă reinfecţia, fără manifestări clinice, în cazul persoanelor vaccinate care prezintă titruri scăzute ale anticorpilor. Această reinfecţie, evaluată prin creşterea titrului preexistent de anticorpi inhibitori ai hemaglutinării („booster effect") şi apariţia anticorpilor fixatori de complement, nu este însoţită de o viremie decelabilă sau de o semnificativă excreţie faringiană a virusului rubeolic, ceea ce înlătură riscul eventualei contagiozităţi pentru contacţi. Aparenta absenţă a virusului sugerează că e foarte puţin probabil ca femeile imune, reinfectate în timpul sarcinii, să aibă posibilitatea de a infecta fătul. Reinfecţia este privită mai curând ca o replicare a virusului; totuşi, efectul „booster" se observă mai frecvent la vaccinaţii care prezintă titruri joase ale anticorpilor. Astfel definită, reinfecţia este mai frecventă la vaccinaţi, în raport cu cei imunizaţi natural.

Vaccinarea antirubeolă şi sarcina. Se discută despre un risc potenţial privind rubeola congenitală în cazul femeilor neimune anterior vaccinării şi vaccinate la începutul sarcinii. Deşi nu s-au semnalat asemenea cazuri, evidenţiate clinic sau biologic (prezenţa virusului, prezenţa anticorpilor antiirubeolă IgM) care să fie atribuite vaccinului antirubeolă, nu se recomandă vaccinarea femeilor gravide, la începutul sarcinii sau în săptămânile următoare. Această atitudine preventională nu are în vedere un risc teratogen deosebit, deoarece acesta este, pentru vaccinul RA 27/3, de 0%-1,2%, faţă de cel de peste 20% în infecţia congenitală. Dacă totuşi vaccinarea antirubeolă s-a practicat, riscul este atât de redus încât indicaţia de întrerupere a sarcinii este discutabilă. S-a sugerat ca moment propice pentru vaccinarea antirubeolă a femeilor receptive perioada imediat următoare naşterii. S-a constatat însă posibilitatea ca unele femei să aibă următoarea sarcină la 30-60 de zile după naştere, ceea ce reprezintă un risc pentru făt, în cazul vaccinării în aceste condiţii (39).

Reacţiile adverse postvaccinale la copil sau adult, pot consta în: rubeolă vaccinală, artrite şi artralgii (care survin în medie la 3 săptămâni de la inoculare, de regulă la adulţi, şi sunt pasagere, interesând articulaţia genunchiului, a pumnului, mai rar alte articulaţii). Se pot înregistra şi alte manifestări, de tipul sindroamelor dureroase, îndeosebi la copii (sindromul braţului, sindromul gambei), parestezii, foarte rar mielite difuze sau trombocitopenii. Reacţiile adverse sunt cu atât mai frecvente cu cât vârsta persoanei vaccinate este mai ridicată şi pot să apară după 5-25 zile de la vaccinare, dispărând după 1-10 zile (17).

Contraindicaţiile vaccinării. Stările alergice şi febrile, deficitele imunitare, cu excepţia HIV/SIDA, leucemia, limfomul, terapia imunosupresoare. Nu se recomandă administrarea vaccinului la copiii sub vârsta de 1 an, deoarece prezenţa anticorpilor materni poate interfera cu seroconversia postvaccinală. Femeile nu vor avea sarcină timp de trei luni după vaccinare şi nu se vor vaccina în primele trei luni de sarcină. Se vor evita contactele cu persoane recent vaccinate antirubeolic. Ig nu se vor administra 30 de zile înainte şi 90 de zile, după vaccinare.

În SUA şi alte ţări unde vaccinul antirubeolă a fost administrat la nivel populaţional, s-a constatat reducerea semnificativă a morbidităţii şi a complicaţiilor pe care le poate determina rubeolă. Deşi în unele ţări vaccinarea antirubeolă s-a practicat la diferite grupuri de vârstă ale copilăriei, ea se recomandă, cel mai mult, pentru protecţia adolescenţilor şi a femeilor tinere, aflate la vârsta fertilităţii. Existenţa a 10-15% persoane receptive printre adolescenţi şi adulţi face să se înregistreze focare epidemice de rubeolă pe seama acestor grupuri populaţionale, aflate în şcoli, facultăţi, cazărmi, spitale etc.

Prevenţia rubeolei congenitale nu poate fi realizată decât prin imunizarea antirubeolă a vârstelor mici şi, concomitent, a tuturor femeilor aflate la vârsta fertilităţii. În acest scop, în urmă cu un deceniu, OMS a lansat iniţiativa eliminării rubeolei din Europa până în anul 2000, prin extinderea, în toate ţările europene, a programului de vaccinoprevenţie antirubeolă, a cărui acoperire să crească la 100% pentru femeile la vârsta fertilităţii. De asemenea, se preconizează să se asigure imunizarea fetelor din şcoli şi a copiilor de ambele sexe, în vârstă de peste 2 ani.

Combaterea

Pentru aducerea sub control a rubeolei şi atingerea obiectivului OMS de eliminare a bolii, concomitent cu intensificarea măsurilor de prevenţie, trebuie acordată o atenţie suplimentară şi celor de combatere, mai ales în teritoriile unde pot apărea manifestări de tip endemic sau epidemic (45).

Ancheta epidemiologică efectuată în situaţia apariţiei oricărui caz de infecţie cu virusul rubeolei va permite luarea unor măsuri de urgenţă pentru limitarea extinderii bolii. *Depistarea, diagnosticarea* bolnavilor şi *izolarea* la domiciliu a cazurilor cu forme uşoare de boală sau în spital, la cele cu complicaţii, sunt obligatorii pentru toată perioada cu exantem. Se va evita contactul femeilor gravide cu bolnavii de rubeolă sau cu copiii care prezintă SRC. *Declararea cazurilor* de rubeolă va fi numerică, la aceasta adăugându-se cea de raportare a SRC. *Decontaminarea* se va efectua prin mijloace naturale şi mecanice, ca urmare a rezistenţei reduse a virusului la condiţiile de mediu. *Contacţii* vor fi supravegheaţi clinic şi epidemiologic pe perioada maximă de incubaţie (38). Gravidele vor fi supravegheate şi prin investigaţii serologice, pentru a se stabili starea de receptivitate sau pentru precizarea unei eventuale infecţii rubeolice. În acest scop, se efectuează o primă prelevare de sânge pentru dozarea anticorpilor specifici în timpul cel mai scurt de la momentul contaminării (în intervalul de până la 10 zile). Dacă proba este pozitivă, se consideră că femeia este imunizată, iar posibilitatea primo-infecţiei este exclusă. În cazul unei probe negative, se va efectua a II-a testare, la 4 săptămâni. Rezultatul negativ confirmă absenţa riscului de boală, iar în cazul pozitivării se consideră prezenţa unei seroconversii mai ales prin cercetarea titrurilor de IgM (28). Confirmarea clinică şi serologică a infecţiei rubeolice în timpul graviditătii obligă la recomandarea întreruperii cursului sarcinii, mai ales în timpul primului trimestru de evoluţie, când şi riscul producerii rubeolei congenitale este maxim. După 20 de săptămâni, riscul anomaliilor fetale este nul, iar diagnosticul antenatal sau recomandarea de îndepărtare a produsului de concepţie nu sunt justificate (1).

Bibliografie

1. Almeras J.P.: Rubéole et interruption volontaire de la grossesse; *Conc. Méd.*, 1991, 113, 33, 2991-2993.
2. Bart S.W., Stetter H.C., Preblud S.R.: Fetal risk associated with rubella vaccine; and update; *Rev. Infect. Dis.*, 1985, 7 (suppl. 1), S. 95 – S 102.
3. Best J.M., Banatvala J.E., Morgan-Copner P.: Fetal infection after maternal reinfection with rubella; criteria for defining reinfection; *Brit. Med. J.*, 1989, 299, 773-775.
4. Best J.M.: Rubella vaccines: past, present and future; *Epidemiol. Infect.*, 1991, 107, 17-30.
5. Caplan-Tacu D.M., Florea V., Ciufecu C.: *Imunoprofilaxia – imunoterapia* ; Ed. Ex-Porto, Constanţa, 2001, 70-78.
6. Cochi S.L., Edmonds L.D., Dyer K.: Congenital rubella syndrome in the United States, 1970-1985: on the verge of elimination; *Am. J. Epidemiol.*; 1989, 129, 2, 349-361.
7. Cradock – Watson J. *et al.*: Rubella reinfection and the foetus; *Lancet*, 1985, 1, 1039-1041.
8. Cunningham T.J., Vischer T.L.: Arthrites et infections virales; *Méd. Hyg.*, 1991, 49, 864-866.
9. Daffos F. *et al.*: Prenatal diagnosis of congenital rubella; *Lancet*, 1984, 2, 1-5.
10. Das B.D., Lakhani P., Kurtz J.B.: Congenital rubella after previous maternal immunity; *Arth. Dis. Child.*; 1990, 65, 6, 545-546.
11. De la Malta I., De Wals P.: Policies for immunization against rubella in European countries; *Eur. J. Epidemiol.*, 1988, 4, 175-180.
12. Dimitriu Şt.M., Teodorovici Gr., Ivan A.: Rubeola. În: *Boli Infecţioase şi Epidemiologie*, 1986, Litografia UMF Iaşi, 107-114, 459-461.
13. Ewert D.P., Frederick P.D., Moscola L.: Resurgence of congenital rubella syndrome in the 1990s. Report on missed opportunities and faild prevention policies among women of childbearing age; *JAMA*, 1992, 267, 2616-2620.
14. Gershon A.A.: Rubella virus (German measles). În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1708-1714.
15. Grangeot-Keros L.: Virus de la rubéole. În: *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*, Fr. Denis (coord.), Ed. John Libbey Eurotext, 1999, 345-365.
16. Harstmann D.M., Liebhaber H., Le Bouvier G.L. *et al.*: Rubella: reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic; *N. Engl. J. Med.*, 1970, 283, 771-776.
17. Hawson C.P., Katz M., Johnson R.B. *et al.*: Chronic arthritis rubella vaccination; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 15, 307-312.
18. Ivan A.: Aspecte din epidemiologia actuală a rubeolei; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1974, 2, 275-281.
19. Ivan A., Trifan N.: Aspecte din epidemiologia malformaţiilor congenitale atribuite unor afecţiuni virale şi parazitare; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1975, 1, 9-12.
20. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*, Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 133-137.
21. Kaplan K.M., Cochi S.L., Edmonds L.D., Zell E.R.: A profile of mothers giving birth to infants with congenital rubella syndrome. An assessment of risk factors; *Am. J. Dis. Child.*, 1990, 144, 1, 118-123.
22. Levin M.J., Oxman M.N., Moore M.G.: Diagnosis of congenital rubella in utero; *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 1187-1190.
23. McIntosh E.D., Menser M.A.: A fifty-year follow-up of congenital rubella; *Lancet*, 1992, 340, 414-415.
24. Morgan-Capner P., Wright J., Miller C.L., Miller E.: Surveillance of antibody to measles, mumps and rubella by age; *Brit. Med. J.*, 1988, 297, 6651, 770-772.

25. Panagiotopoulos T., Antoniadou I., Valassi-Adam E.: Increase in congenital rubella occurrence after immunization in Greece: retrospective survey and systematic review; *BMJ*, 1999, 319, 1462-1467.
26. Paunio M., Virtanen M., Peltola H., Cantell K.: Increase of vaccination coverage by mass media and individual appoach: intensified measles, mumps and rubella prevention program in Finland; *Am. J. Epidemiol.*, 1991, 11, 1152-1160.
27. Poland G.A., Nichol K.L.: Medical students as sources of rubella and measles outbreaks; *Arch. Intern. Med.*, 1990, 150, 1, 44-46.
28. Robertson J., Lemay M., Vaudry W.L.: Congenital rubella after anticipated maternal immunity; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994, 134, 812-815.
29. Robertson S.E., Cutts F.T., Samuel R. *et al.*: Control of rubella and congenital rubella syndrome in developing countries; *WHO Bull.*, OMS, 1997, 75, 69-80.
30. Streinis M., Sarov I., Maor E. *et al.*: Severe neonatal rubella: following maternal infection; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1985, 4, 202-203.
31. Stehr-Green P.A. *et al.*: Evidence against increasing rubella seronegativity among adolescent girls; *J. Publ. Health*, 1990, 80, 88-92.
32. Teodorovici Gr., Ivan A.: Realizări şi perspective epidemiologice ale vaccinării în bolile virale; *Viaţa Medicală*, 1974, 6, 277-280.
33. Teodorovici Gr.: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 188-194.
34. Terry G.M., Terry H.O., Warren R.C., Rodeck C.H.: The diagnosis of congenital rubella in the first quarter of pregnancy; *Brit. Med. J.*, 1986, 292, 930-933.
35. Trifan N., Ivan A., Lupaşcu Gh.: Unele contribuţii asupra malformaţiilor congenitale; *Rev. Obst. Ginec.*, 1975, 1, 43-48.
36. Voiculescu M.Gh.: Rubeola. În: *Boli infecţioase*, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 65-77.
37. Watson J.C., Hadler S.C., Dykewicz C.A. *et al.*: Measles, mumps and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps; *MMWR*, 1998, 47, RR-8, 1-57.
38. *** Recommendation for the control of rubella in hospitals; *Infect. Control*, 1981, 2, 410-411, 425-426.
39. *** Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1981; *MMWR*, 1982, 31, 477-481.
40. *** Rubella in Universities-Washington, California; *MMWR*, 1982, 32, 394-395.
41. *** Rubella outbreak among office workers New York City; *MMWR*, 1983, 32, 349-352.
42. *** Rubella prevention; *MMWR*, 1984, 33, 301-310, 315-318.
43. *** Rubella in colleges – United States, 1983-1984; *MMWR*, 1985, 34, 228-231.
44. *** Rubella outbreaks in prisons – New York City, West Virginia, California; *MMWR*, 1, 1985, 34, 615-618.
45. *** Rubella: elimination of rubella and congenital rubella syndrome; *Weekly Epid. Rec.*, 1985, 31, 241-243.
46. *** Rubella vaccination during-pregnancy; United States, 1971-1985; *MMWR*, 1986, 35, 275-276, 281-284, 315-317.
47. *** Rubella vaccination during-pregnancy; *MMWR*, 1987, 36, 457-459.
48. *** Rubella and conigetal rubella, USA, 1984-1986; *MMWR*, 1987, 36, 664-667.
49. *** Rubella vaccination during pregnancy; United States, 1971-1986; *MMWR*, 1987, 36, 457-461.
50. *** Rubella vaccination during pregnancy; United States, 1971-1988; *MMWR*, 1989, 38, 17, 289-293.
51. *** Rubella prevention: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee; *MMWR*, 1990, 39, RR-15, 384-390.
52. *** Increase in rubella and congenital rubella syndrome; United States 1988-1990; *MMWR*, 1991, 40, 93-99.
53. *** Outbreaks of rubella among the Amisth United States, 1991; *MMWR*, 1991, 40, 264-267.
54. *** WHO. Health for all targets. The health policy for Europe; *WHO*, European Health for All Series, nr.4, Copenhaga, 1991, 31-33.
55. *** Surveillance of congenital rubella syndrom and other rubella – associated adverse pregnancy outconies; *Canada Comin. Dis. Report*, 1996, 22, 5, 35-38.
56. *** *Instrucţiuni privind sistemul de supraveghere al cazului suspect de sindrom rubeolic congenital în teritoriu*; Ministerul Sănătăţii, Direcţia Generală de Sănătate Publică, ordin 43182/15.09.1999.
57. *** *Anuarul de statistică sanitară*, 1999; Centrul de calcul, statistică sanitară şi documentare medicală; Bucureşti, 2000.
58. *** Summary of notifiable disease, United States, 1999; *MMWR*, 2000, 48, 53.

Parotidita epidemică

Doina Azoicăi

Date generale

Parotidita epidemică (PE) este considerată o boală relativ benignă, de origine virală, caracterizată prin tumefierea dureroasă a glandelor salivare şi afectarea, în particular la adulţi, a glandelor sexuale, meninge, pancreas şi alte organe.

În trecut, această maladie a primit mai multe denumiri ca: oreion, *cynanche parotidea*, angina externă, *angina maxilaris, parotis polimorfa, neucrinata epidemica*. Hipocrat descrie pentru prima dată caracterul contagios al bolii în secolul al V-lea î.Hr., iar Celsius consemnează principalele manifestări clinice şi epidemiologice care au cunoscut ulterior modificări minore. În secolul al XVIII-lea, Hamilton relevă prezenţa posibilă a orhitei în cadrul evoluţiei bolii (3). Bouchet susţine, în 1853, caracterul bilateral al leziunilor la nivelul glandelor parotide, iar Cullen (şi ulterior Trousseau) subliniază caracterul epidemic, deci contagios al infecţiei. În 1790, Hamilton semnalează localizarea testiculară a fenomenelor în urma unui studiu amplu, efectuat pe numeroase cazuri de parotidită apărute în Anglia.

Secolul al XIX-lea, prin cercetările efectuate în vederea precizării etiologiei bolii, aduce noi informaţii care au rămas însă mult timp controversate. Supoziţiile au constat în presupusa implicare a unui bacil (1880 – Capitava şi Charrin), coc Gram pozitiv (1890 – Laverran) sau spiril (1907 – Kermorgant). În a doua jumătate a secolului al XIX-lea, Romanovski, Troiţki şi Filatov dovedesc caracterul generalizat al bolii şi consideră toate determinările extraparotidiene ca fiind forme atipice ale aceleiaşi entităţi nosologice. Romanovski descrie două forme ale bolii, parotidita nervoasă şi parotidita glandulară, indicând astfel posibilitatea localizării fenomenelor şi la nivelul sistemului nervos central. În 1880, Maximovici descrie leziunile meningoencefalitice, cercetările lui constituind baza concepţiilor moderne asupra tropismului neuroglandular al agentului patogen. Granata *et al.* sugerează, în 1908, o posibilă etiologie virală a parotiditei, iar Gordon (1904) şi Wolstein (1916) reuşesc să reproducă boala la maimuţă şi pisică, prin inocularea, la acestea, a filtratelor, majoratelor glandulare de la bolnavii cu parotidită.

Izolarea virusului a fost posibilă prin cercetările lui Nicolle şi Conseil (1913), Johnson şi Goodpasture (1934), Levaditti (1935). În 1945, Habel cultivă virusul pe ou embrionat, ceea ce a creat un precedent pentru etapa ulterioară a obţinerii de preparate vaccinale. Enders *et al.* descriu testul dermic şi mecanismul producerii anticorpilor fixatori de complement în cursul evoluţiei bolii. În perioada 1945-1946, în SUA şi Finlanda se utilizează pentru prima dată un vaccin antiparotidită, conţinând virus omorât prin formol sau căldură, preparat din tulpina Enders cultivată pe ou embrionat. Utilizarea acestuia la tineri adulţi din unităţile militare a redus incidenţa bolii cu 50%, a orhitei cu 90%, iar seroconversia obţinută a fost de 70-90% (24). În deceniile ulterioare au fost efectuate imunizări cu vaccinuri viu atenuate (Bunyak şi Hilleman – 1966, Smorodinţev, Yamanischi), care s-au dovedit a prezenta un efect protector superior celor obţinute din virus omorât (33). Cercetările lui Andrews *et al.* au adus noi contribuţii în cunoaşterea mecanismelor bolii şi clasificarea virusului (44).

În prezent, parotidita este semnalată pe întreg globul, manifestându-se sporadic, endemic sau epidemic mai ales în colectivităţile de copii, adolescenţi şi tineri adulţi. Morbiditatea are o valoare mai scăzută în ţările în care se realizează programe naţionale de vaccinare ce cuprind grupurile de copii şi adolescenţi (78) (Fig. 1). În

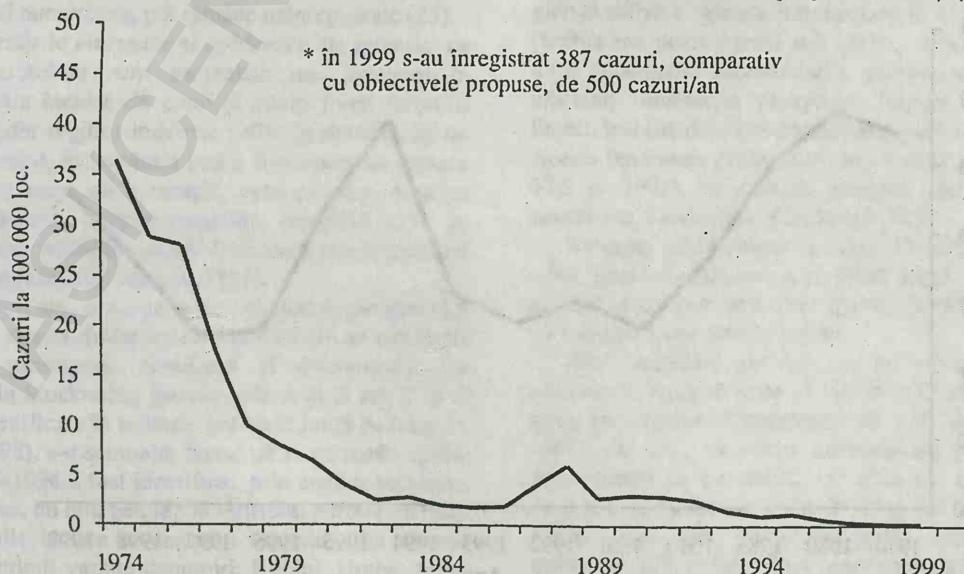


Fig.1. *Incidenţa parotiditei epidemice în SUA, în 1999 (*MMWR, *2001, 48, 53)*

România, absenţa unei strategii de imunizare în populaţia generală a determinat o manifestare ciclică a bolii, specifică evoluţiei naturale a acesteia (21, 77) (Fig. 2). Parotidita epidemică se impune şi în prezent ca o problemă importantă de sănătate prin complexitatea manifestărilor ei clinice şi, mai ales, prin complicaţiile pe care le produce.

Agentul etiologic

Virusul PE este de tip ARN şi face parte din familia *Paramyxoviridae*, care include genul: *Rubilavirus* (virusul urlian, *New Castle*, paragripal tip 2, 4a şi 4b), *Paramyxovirus* (paragripal tip 1 şi 3), *Morbillivirus* (virusul rujeolei) şi *Pneumovirus* (virusul sinciţial respirator uman).

Forma virusului PE este sferică, neregulată, cu dimensiuni de 90-300 nm (medie 200 nm), conţinând genomul viral, capsida şi învelişul extern. Virionul matur are o structură externă lipoproteică. La suprafaţa particulelor virale se găsesc „spiculi” de natură glicoproteică, iar în interior – o nucleoproteină helicoidală. Proiecţiile de la suprafaţa virionului posedă o activitate hemaglutininică şi neuraminidazică (19).

Virusul are 5 genotipuri notate de la A la E, în funcţie de nucleotidele aparţinând genei care codează proteina SH (*small hidrofilic*) (43). Genotipurile A, C, D şi E se găsesc mai răspândite în Europa; B – în Japonia, remarcându-se şi o circulaţie simultană a acestora într-o zonă geografică dată (29).

Antigenele structurale ale virusului PE sunt antigenul solubil (S), antigenul viral (V) – ele fiind şi fixatoare de complement – antigenul sensibilizant, care este evidenţiat prin reacţia intradermică la persoanele ce au prezentat în antecedente infecţia urliană (20).

Virusul este distrus la temperatura mediului ambiental în 30 minute, ca şi la temperaturi de 56-60°C. Rezistă timp îndelungat la –35°/–70°C, ceea ce constituie o metodă de conservare în laborator, variaţia îngheţ-dezgheţ distrugându-l. Este viabil la valori ale pH-ului de 5-9 şi sensibil la radiaţiile ultraviolete, radiaţii X şi particule de mare energie (63). Sensibilitatea la agenţii chimici este variată, virusul fiind omorât prin tratarea cu eter, săruri biliare, solvenţi organici şi detergenţi (8). Este distrus rapid sub acţiunea substanţelor oxidante şi a derivaţilor organici de iod. Formaldehida inactivează virusul, dar îi păstrează proprietăţile antigenice şi imunogene, iar glutaraldehida este un agent fixator pentru ţesuturile care urmează a fi examinate prin electrono-microscopie. Crezolii şi fenolii distrug virusul, în funcţie de concentraţie, dar nu sunt activi faţă de virionii încorporaţi în materia organică. Concentraţiile molare de săruri de magneziu stabilizează suspensiile de virus, rezistând astfel la încălzire la 50°C timp de o oră. Vaccinul cu virus viu stabilizat în acest mod poate fi utilizat în condiţii de temperatură crescută (de exemplu, zonele tropicale).

Pentru diagnosticul virologic se utilizează culturi celulare de rinichi de maimuţă, rinichi de embrion uman, HeLa, în care se evidenţiază efectul citopatic specific al virusului (26). Trecerea prin infecţia cu virusul parotiditei este confirmată prin testul de inhibare a hemaglutinării (18). Boala poate fi reprodusă la maimuţă sau alte animale de laborator, dar acestea nu pot constitui surse de agent patogen. Virusul poate genera infecţii persistente în culturi celulare, însă nu a fost demonstrată prezenţa stării de purtător sănătos la om (57).

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen în PE o constituie exclusiv omul bolnav, cu forme tipice şi atipice (inaparente) clinic. Bolnavul este contagios din ultimele 2-6 zile ale perioadei de incubaţie, până la a 12-14-a zi de boală. Contagiozitatea este maximă în stadiul prodromal şi prima săptămână de boală, când se poate izola virusul din salivă. Deoarece există posibilitatea multiplicării acestuia şi la nivelul altor ţesuturi glandulare, perioada de contagiozitate poate fi considerată până la 21 zile de la debutul bolii.

Existenţa *purtătorilor sănătoşi* şi *foşti bolnavi* are o semnificaţie epidemiologică redusă, comparativ cu cei *preinfecţioşi*, care constituie o sursă periculoasă, fiind deosebit de contagioşi cu 2-6 zile înainte de apariţia primelor simptome de boală (1).

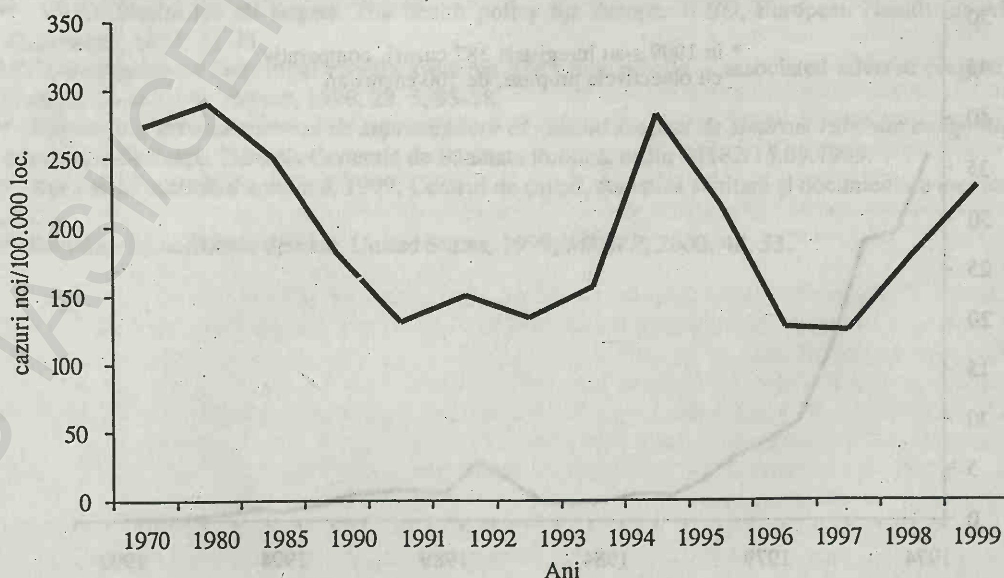


Fig.2. *Incidenţa parotiditei epidemice în România, în perioada 1970-1999 (CCSSDM-MSF, 2000 – 77)*

Modurile şi căile de transmitere. Virusul parotiditei epidemice se elimină numai prin picăturile de salivă provenind din lichidul oral, dar nu şi prin secreţiile căilor respiratorii superioare.

Modul de transmitere este frecvent *direct*, prin picături Flügge, eliminate de bolnavul contagios şi inhalate de persoanele receptive din anturajul acestuia. Astfel, posibilitatea de contaminare este mai redusă decât în cazul altor boli „aerogene", fiind necesar un contact strâns şi prelungit. *Modul indirect* de transmitere a virusului prin aer, obiecte sau mâini recent contaminate cu lichid oral este puţin raportat (5).

Receptivitatea este generală, remarcându-se o frecvenţă diferită a îmbolnăvirilor care variază cu vârsta. Boala este rar semnalată la copii cu vârsta sub 1 an, ca urmare a protecţiei pasive transplacentare. În lipsa vaccinării, mai mult de 50% dintre cazuri sunt înregistrate la copiii de 5-9 ani şi 90% la copiii de până la 14 ani (15). Totodată, în aceleaşi circumstanţe, 80-90% dintre adulţii peste 20 de ani sunt consideraţi imuni ca urmare a trecerii anterioare prin infecţie cu virusul parotiditei epidemice. Imunitatea, după boala manifestă clinic sau după forma inaparentă, este de lungă durată, reîmbolnăvirile fiind rar întâlnite (12).

Incidenţa maximă a cazurilor de PE survine iarna şi primăvara, ca urmare a scăderii rezistenţei generale a organismului şi a condiţiilor impuse de aglomerarea ce favorizează un contact strâns şi prelungit (creşe, grădiniţe, şcoli, internate, cazărmi, unităţi pentru asistenţa medico-socială a copiilor) (10, 32).

Manifestarea procesului epidemiologic este predominant sporadică, ca urmare a faptului că numeroase ţări au adoptat, în programul naţional de imunizare, obligativitatea vaccinării antiparotidită.

În SUA, incidenţa parotiditei a scăzut după 1967, anul introducerii vaccinării, cu o rată de 99%, astfel că în 1999 au fost raportate 387 îmbolnăviri, ceea ce constituie o reducere considerabilă a incidenţei sub numărul de 500 de cazuri/an prevăzut de Conferinţa Mondială asupra Sănătăţii Populaţiei în anul 2000 (38, 68, 78). Totodată, această sporadicitate poate fi doar aparentă, din cauza raportării exclusive a cazurilor tipice, iar cele atipice, mai numeroase, pot rămâne neînregistrate (25).

Manifestările *endemice* şi *epidemice* ale infecţiei cu virusul parotiditei sunt semnalate mai frecvent în colectivităţile închise de copii şi adulţi tineri (recruţi) provenind din regiuni indemne (30). Epidemiile au un caracter limitat, iar evoluţia poate fi trenantă ca urmare a perioadei lungi de incubaţie, ceea ce determină ca boala să afecteze treptat populaţia receptivă (35). În epidemie sunt afectate ambele sexe, cu o prevalenţă mai mare a complicaţiilor la bărbaţi (65).

În ultimii ani, cercetările de epidemiologie genetică au relevat relaţia dintre manifestările bolii şi circulaţia anumitor genotipuri, simultană şi diferenţiată. De exemplu, în Stockholm, genotipurile A şi D sau C şi D au fost identificate în teritoriu perioade lungi de timp. În China (1998), s-a semnalat faptul că în perioada epidemică 1995-1996 a fost identificat, prin analiza secvenţei nucleotidice, un nou genotip al virusului parotidian (62).

Tulpinile izolate în decursul timpului, din diverse zone, au primit variate denumiri: Rubini, Urabe, Jeryl-Lynn, Enders, L_3, Toitsukabu, Noshina, multe dintre acestea fiind utilizate pentru prepararea vaccinurilor (34). Mai recent, în cursul unor epidemii din Koltsovo (Siberia) (64), au fost izolate două tulpini (Dragun 1 şi Dragun 2) care prezintă asemănări cu tulpina Enders, ca de fapt şi în epidemia din Elveţia din 1995, când a fost descrisă o nouă tulpină (39, 49, 74, 75).

Semne clinice de recunoaştere

După o *incubaţie* de 14-18 (12-23) zile se instalează *invazia*, cu un debut relativ brusc, cu febră, frison, cefalee, mialgii, anorexie şi stare de rău; este posibil ca depistarea cazurilor să se realizeze după instalarea semnelor specifice *perioadei de stare* caracterizate prin apariţia tumefacţiei şi durerii la nivelul glandei parotide. Durerea este situată preauricular, cu accentuare în timpul masticaţiei. A doua zi apare tumefacţia preauriculară, care progresează rapid, ajungând la maximum în 1-3 zile. Tumefacţia este la început unilaterală, pentru ca, ulterior (după 2-4 zile), să devină bilaterală în 75% dintre cazuri (14). Tumefacţia parotidiană se recunoaşte după modul cum aceasta îmbracă unghiul mandibulei şi ramul ascendent, care nu se mai pot palpa, provoacă o deformare caracteristică a feţei care, dacă procesul este bilateral, determină aspectul de faţă în „pară". Pielea este destinsă, lucioasă şi de culoare normală. La palpare, edemul parotidian dă o senzaţie de consistenţă păstoasă şi cu o uşoară sensibilitate dureroasă la presiune, fără a prezenta însă o durere acută. Tumefacţia descreşte în următoarele 3-7 zile. Durerea care apare la nivelul tumefacţiei se intensifică pe măsura creşterii acesteia; este permanentă şi se accentuează la palpare, masticaţie şi deglutiţie şi poate induce trismusul.

La examenul cavităţii bucale se constată o faringită catarală, iar orificiul canalului Stenon este inflamat, apărând proeminent, roşu şi cu puncte echimotice. Limba este intens saburală. Secreţia salivară parotidiană este redusă, mucoasa bucală este uscată, iar bolnavul exală un miros fetid.

Febra (39-40°C) este permanentă de la debut, persistă câteva zile de la apariţia tumefacţiei parotidiene, apoi scade. Ea creşte din nou cu ocazia apariţiei unei noi diseminări a virusului parotidian. Uneori în cursul bolii apare şi inflamaţia celorlalte glande salivare: glanda submaxilară în 6% dintre cazuri (boltire net proeminentă sub bărbie, dificil de deosebit de o adenopatie submaxilară), glanda sublinguală (rar afectată; tumefacţia planşeului lingual, lângă frenul limbii, însoţită de edem pronunţat şi jenă la alimentaţie). Aceste fenomene inflamatorii se însoţesc de febră (între 37,5 şi 39°C), care poate prezenta recrudescenţă cu fiecare nouă localizare glandulară (16).

Evoluţia este benignă la copil. După pubertate şi la adult, poate fi mai severă, cu febră înaltă, stare generală alterată şi cu afectarea altor glande (pancreas, testicul), cu recrudescenţe febrile bruşte.

Alte localizări ale infecţiei cu virusul parotiditei epidemice. Acestea apar uneori la 5-12 zile de la afectarea parotidelor. Considerate de unii drept „complicaţii", ele sunt localizări extrasalivare şi apar uneori concomitent cu parotidita, iar alteori – ca manifestări singulare şi unice ale infecţiei (Tabelul I). *Epididimo-orhita* (uni- sau bilaterală) apare începând de la pubertate (20-35%), fiind excepţională sub 14 ani. Orhita apare după 4-5 zile de la debutul parotiditei, cu dureri în testicul şi creşterea bruscă a temperaturii

Tabelul I
Manifestări clinice majore în timpul evoluției parotiditei epidemice
(după S.G. Baum, N. Litman, 2000 – 3)

Manifestarea	Frecvența (%)
Glandular	
parotidită	60-70
adenită submandibulară şi/sau sublinguală	10
orhită – epididimită	25 (postpubertate, sex masculin)
ooforită	5 (postpubertate, sex feminin)
pancreatită	4
Neurologic	
pleocitoză asimptomatică a LCR	50
meningită aseptică	1-10
encefalită	0,02-0,3
surditate (obişnuit pasageră)	4
Alte manifestări	
tulburări benigne ale funcției renale	30-60
modificări ale ECG	5-15

(„*febris testicularis*"), însoțită de cefalee, greață, vărsături, agitație, uneori lipotemie. Testiculul este tumefiat şi dureros, iar scrotul este edemațiat şi roşiatic; este afectat testiculul şi vaginala, în timp ce epididimul este mai rar şi mai puțin afectat. Regresiunea survine în circa 10 zile, cu *restitutio ad integrum*, în peste 50% dintre cazuri; în rest, rămâne un grad variat de atrofie testiculară, azoospermia survenind mult mai rar (1-2%), iar sterilitatea numai în caz de orhită bilaterală, cu azoospermie (9, 37). *Pancreatita* se manifestă prin vărsături, dureri în abdomenul superior, febră, frison şi sensibilitate la presiune. În formele severe, ia aspectul de „dramă abdominală", cu dureri epigastrice în bară, vărsături repetate, anorexie. De obicei, evoluția pancreatitei este benignă, semnele clinice cedează treptat şi în 3-7 zile bolnavul revine la normal. *Meningita* are o apariție de 1-10% din cazuri. Participarea nervoasă poate apărea înainte, concomitent sau după prinderea parotidei şi se însoțeşte de ascensiune febrilă, cefalee, greață, vărsături, semne meningiene, tulburări senzoriale şi uneori convulsii (36, 47).

Alte localizări extraglandulare, mult mai rare, ale infecției sunt: ooforita, mastita, dacrioadenita, miocardita, artrita, purpura trombocitopenică, tiroidita, encefalita, mielita, poliradiculonevrita, nevrită acustică cu surditate, tulburări labirintice, nevrită optică, cu atrofie optică, nevrită de facial ş.a. (45, 58).

Complicațiile infecției virale în perioada de graviditate au fost evidențiate prin studiile lui Siegel *et al.* (50, 51). S-a constatat un exces al avortului şi mortalității fetale în cazul evoluției parotiditei în primul trimestru de sarcină. Greutatea mică la naştere (< 2500 g) a fost identificată la 7,7% dintre copiii ale căror mame au trecut prin infecție în primul trimestru. Efectul „embriopatic" al virusului parotiditei epidemice este controversat încă, existând supoziția implicării acestuia în producerea fibroelastozei miocardice (41, 50). Riscul inducerii diabetului zaharat juvenil a fost susținut prin corelarea creşterii numărului cazurilor de diabet cu evoluția epidemică a infecției sau descreşterea acesteia o dată cu introducerea programelor de vaccinare (11, 54).

Printre complicațiile tardive la adult, alături de sterilitatea consecutivă atrofiei testiculare, se mai pot semnala, în rare cazuri, miocarditele inflamatorii cronice, mai ales la persoanele aflate în decada a VI-a de viață (40, 42).

Prevenția

Prevenția generală presupune aplicarea unor măsuri comune celor utilizate şi în alte boli ai căror agenți etiologici au ca poartă de intrare cavitatea bucală şi căile respiratorii superioare (70).

Măsurile generale de prevenție ale PE includ: supravegherea epidemiologică şi igienico-sanitară a colectivităților de preşcolari, şcolari, adolescenți şi tineri adulți (grupuri populaționale cu risc crescut), îndeosebi în sezonul de iarnă şi primăvară; creşterea rezistenței generale a grupurilor cu risc prin măsuri de igienă a spațiilor de locuit, a alimentației, a muncii şi odihnei etc.; protecția „porții de intrare", prin gargare cu antiseptice uşoare; evitarea aglomerațiilor; protecția specială a femeilor aflate în perioada de graviditate şi posibilitatea recomandării întreruperii terapeutice a sarcinii (59); decontaminarea prin mijloace naturale, mecanice şi chimice a încăperilor destinate activităților sau cazării grupurilor cu risc crescut; carantinarea unor colectivități în sezonul epidemic pentru a evita pătrunderea unor surse de virus (4, 52, 54).

Prevenția specială se referă la utilizarea imunoglobulinelor standard (Ig std.) şi, eventual, a antiviralelor pentru subiecții cu risc major. Ig std se pot folosi pentru protecția unor copii cu tare organice sau a gravidelor în cazul unor condiții de risc major, prin contactul cu sursele de virus. Din pricina titrurilor reduse de anticorpi specifici, conținute în preparatele de Ig, rezultatele sunt, în general, nesatisfăcătoare (55).

Prevenția specifică se bazează pe utilizarea imunoglobulinelor specifice (Ig s) care dau rezultate bune când sunt administrate cât mai precoce față de momentul infectant. Ig s se pot administra intramuscular sau intravenos, în doze variabile, după categoria de vârstă, situația epidemiologică şi tipul de Ig disponibile (56).

Cea mai eficientă prevenție specifică constă în utilizarea vaccinurilor. *Imunizarea artificial-activă* în PE este indicată pentru protejarea copiilor cu rezistență scăzută, a imunosupresaților sau a preşcolarilor şi

şcolarilor în cadrul unor programe de vaccinare populaţională, precum şi a adolescenţilor şi adulţilor (îndeosebi băieţi) care nu au avut boala în antecedente (grupuri de populaţie selectate din diverse colectivităţi, ca de exemplu, militarii) (27). Unii autori consideră indicată în cazul copiilor trecerea prin boala naturală, având-se în vedere şi unele contraindicaţii ale vaccinării (17). *Vaccinul cu virus omorât* (prin formol sau raze ultraviolete), administrat subcutanat, a fost preparat din tulpina Enders, cultivată pe embrion de pasăre. Vaccinul a fost utilizat în anii 1945-1946, îndeosebi în SUA şi Finlanda, în combaterea „epidemiilor de orhită" din unităţile militare (65). Vaccinul a determinat reducerea incidenţei parotiditei cu 50% şi a orhitei cu 90%. Seroconversia postvaccinală s-a înregistrat la 70-90% dintre cazuri. Protecţia specifică postvaccinală poate dura cel puţin un an, iar revaccinările ulterioare şi infecţiile cu virus sălbatic au acţiune de tip „booster effect" (66, 67) (Fig. 3)

După ce s-a reuşit izolarea virusului parotiditei epidemice şi transmiterea acestuia în serie, s-au efectuat numeroase încercări de imunizare a animalelor de laborator şi a omului cu vaccinuri preparate pe ţesuturi de maimuţă, din emulsiile de glandă parotidă, tratate cu formol. Vaccinul s-a dovedit eficient la 50-60% dintre maimuţele imunizate. Acelaşi tip de vaccin este protectiv la copii, dar nu şi la contacţii deja infectaţi. La cei din urmă se obţine însă evitarea oricăror complicaţii (46).

Ulterior, au fost obţinute vaccinuri din *virusuri multiplicate pe ouă de găină embrionate* şi omorâte prin formol şi căldură. Schema de vaccinare anti-PE include două doze administrate subcutanat, la interval de 1-4 săptămâni. Eficienţa protectivă evidenţiată prin titruri mari de anticorpi neutralizanţi atinge proporţii de 90-100%.

Vaccinul cu virus viu atenuat a fost preparat în 1966 de Bunyat şi Hilleman, fiind apoi perfecţionat de Hilleman *et al.*, Smorodinţev *et al.*, Yamanishi *et al.*, cunoscând o largă utilizare. Tulpina standard Jeryl-Lynn, utilizată la prepararea vaccinului, a fost iniţial izolată de Hilleman de la fiica sa bolnavă de parotidită epidemică şi cultivată pe ouă embrionate, cu treceri ulterioare pe culturi de fibroblaste de embrioni de găină (61). Vaccinul se administrează pe cale subcutanată, într-o doză unică, determinând o seroconversie în 95% dintre cazuri, deşi anticorpii neutralizanţi prezintă titruri moderat crescute, în raport cu cele întâlnite după infecţia naturală. Protecţia postvaccinală poate depăşi perioada de 15 ani şi nu interferează cu vaccinurile antirujeolă, antirubeolă sau antipoliomielită. Deşi vaccinul poate fi administrat la copii cu vârstă de peste un an, prioritate vor avea colectivităţile cu risc crescut, reprezentate de preşcolari, şcolari şi tineri adulţi, adolescenţi ce trăiesc în aglomeraţii (71). Este contraindicată administrarea acestor preparate viu atenuate la gravide, la pacienţii care primesc o terapie cu imunosupresive, cu afecţiuni maligne sau sindrom de imunodeficienţă congenitală ori dobândită (6). Au fost consemnate reacţii postvaccinale importante după preparatul rujeolo-rubeolo-parotidian la bolnavii HIV pozitivi (2).

Tehnologiile moderne au permis obţinerea de *vaccinuri hiperconcentrate şi hiperpurificate*, cu virus viu atenuat de eficienţă sporită şi fără reacţii adverse (13, 69).

Vaccinurile administrate prin pulverizare bucală, intranazală, injectate subcutanat sau intradermic, determină o stare de imunitate de tipul infecţiei inaparente, a cărei durată a fost evaluată, în prezent, la cel puţin 4 ani, fără să înregistreze o scădere a anticorpilor (cu anumite tulpini, de exemplu cu tulpina Jeryl-Lynn, imunitatea conferită ar dura toată viaţa) (31).

În prezent, în unele ţări, vaccinarea se practică în mod curent la vârsta copilăriei, îndeosebi la grupurile de vârstă cuprinse între 3 şi 7 ani, care nu au trecut prin infecţia naturală. De asemenea, în Suedia şi alte ţări, vaccinarea se practică cu 2 doze de vaccin trivalent, administrate la 12-16 luni şi la vârsta de 6 ani, cu o eventuală revaccinare la 12 ani (23) (Tabelul II).

Vaccinul se administrează prin inoculări intradermice sau subcutanat. Morbiditatea la vaccinaţi scade de cel puţin 10 ori comparativ cu grupurile nevaccinate (72). În anumite circumstanţe, vaccinarea anti-PE se

Tabelul II

Aspecte ale relaţiei dintre vaccinare şi incidenţa cazurilor de parotidită, în unele ţări europene (după OMS, 1999)

Ţara	Anul	Prevaccinare (media anuală la $^0/_{0000}$)	Anul	Postvaccinare (media anuală la $^0/_{0000}$)	Nivelul reducerii morbidităţii (%)
Vaccin 2 doze	1977-1979		1993-1995		
Danemarca	*idem*	726	*idem*	1	>99
Finlanda	*idem*	223	*idem*	<1	>99
Norvegia	*idem*	371	*idem*	11	97
Slovenia	*idem*	410	*idem*	4	>99
Suedia	*idem*	435	*idem*	<1	>99
Vaccin 1 doză	1983-1984		1993-1995		
Armenia	*idem*	280	*idem*	16	94
Croaţia	*idem*	101	*idem*	12	88
Anglia	*idem*	40	*idem*	5	88
Israel	*idem*	102	*idem*	10	90
Letonia	*idem*	141	*idem*	3	98
Fără vaccin					
Polonia	*idem*	415	*idem*	361	–
România	*idem*	242	*idem*	217	–

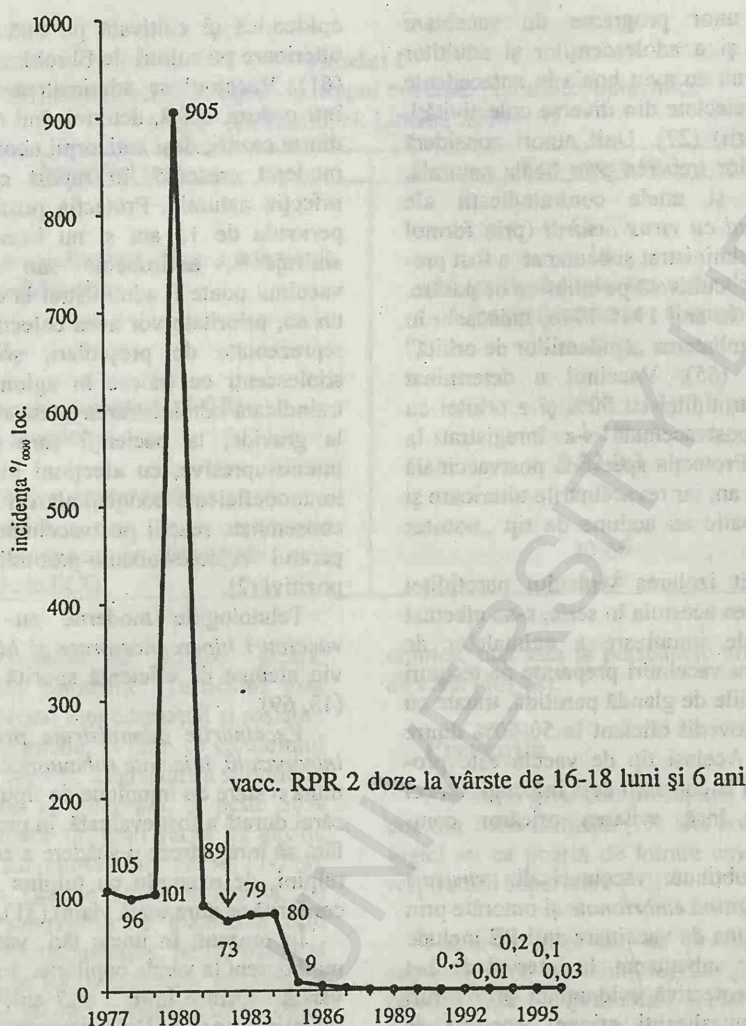


Fig.3. *Incidenţa anuală a cazurilor de parotidită raportată, în funcţie de vaccinare, în Finlanda, în perioada 1977-1996 (după Galazka* et al., *1999)*

poate asocia cu cele antirujeolă şi rubeolă sau numai cu cel antirubeolă (22, 48). Vaccinarea adolescenţilor şi adulţilor de sex masculin trebuie recomandată în funcţie de antecedentele infecţioase şi vaccinale (7). La bărbaţii care fac parte din personalul medical, vaccinul va fi administrat dacă nivelul titrului anticorpilor neutralizanţi este scăzut (28).

Se preconizează ca, în anii următori, vaccinarea antiparotidită să se extindă, pentru a asigura o acoperire vaccinală optimă la toate vârstele (73, 76).

Combaterea

Acţiunea de combatere începe o dată cu executarea anchetei epidemiologice, care va furniza datele necesare caracterizării factorilor structurali ai procesului epidemiologic (60) şi, pe această bază, se vor realiza următoarele operaţiuni: *depistarea* bolnavilor, cu forme tipice sau atipice de boală; *izolarea* la domiciliu sau la spital a copiilor, timp de 10-14 zile, de la începutul bolii şi până la dispariţia fenomenelor clinice; pentru adulţi, în cămine de copii, cazărmi, internate, bolnavii vor fi izolaţi la infirmerii sau în dormitoare (izolatoare separate); *declararea numerică* a cazurilor; suspecţii vor primi îngrijiri ca şi bolnavii, avându-se în vedere prezenţa formelor atipice; *contacţii* din creşe, cămine de copii vor fi supravegheaţi zilnic; *carantina* în colectivităţi se va institui pentru a asigura izolarea contacţilor, în vârstă sub 12 ani şi care nu au făcut boala anterior – între a 8-a şi a 25-a zi de la data contactului presupus infectat; în colectivităţi de copii de vârstă mică, dacă se declară mai multe cazuri de boală, nu se mai procedează la izolarea contacţilor, nu sunt admişi alţi copii în instituţia respectivă decât după stingerea epidemiei; *contacţii bolnavului* înregistrat la domiciliu, se izolează 14 zile dacă nu au făcut boala şi nu au vârsta peste 12 ani; *decontaminarea* curentă a produselor patologice, a obiectelor contaminate şi a efectelor bolnavilor; nu este necesară decontaminarea terminală, ci simpla curăţenie şi aerisirea camerei; *măsuri de igienă* a încăperilor, igiena individuală etc.; *educaţia* celor implicaţi în procesul epidemiologic şi a anturajului – părinţi, educatori etc.; semnalarea în timp util a eventualelor *complicaţii* pentru tratarea lor precoce; evidenţa corectă a îmbolnăvirilor cu formele clinice şi a complicaţiilor; supravegherea epidemiologică a focarului încetează după o perioadă de 21 de zile de la izolarea ultimului caz de boală.

Bibliografie

1. Ambrosch F.: Measles and mumps epidemiology; *Pediat. Patol.*, 1979, 14, 333-345.
2. Angel J.A., Walpita P., Lerch R.A. *et al.*: Vaccine-associated measles pneumonitis in an adult with AIDS; *Ann. Intern. Med.*, 1998, 129, 104-107.
3. Baum S.G., Litman N.: Mumps virus. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., ediția a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1776-1781.
4. Beneson A.S.: Mumps. În: *Control of Communicable diseases in man*; A.S. Beneson (coord.); Amer. Publ. Hath. Ass., New York, 1970.
5. Bocket-Mouton L., Wattre P.: Les oreillons aspects actuels; *Conc. Méd.*, 1991, 113, 33, 2925-2932.
6. Black S., Shinfeld H., Ray P. *et al.*: Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in one to two year old children; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1997, 16, 500-503.
7. Buxton J., Craig C., Daly P., Bigham M., Bell A., Fyfe M.: An outbreak of mumps among young adults in Vancouver; *J. Publ. Heth. Revue Canad. Sante Publ.*, 1999, 90, 3, 160-163.
8. Cajal N. (sub red.): *Tratat de virusologie medicală*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990.
9. Casella R., Leibundgut B., Lehman K.: Mumps orchitis: report of a mini-epidemic; *J. Urol.*, 1997, 158, 6, 2158-2161.
10. Celers J. *et al.*: Diffusion de l'infection urlienne chez des enfants en collectivité: aspects cliniques épidémiologiques et immunologiques; *Semaine Hôp.*, 1971, 16, 1004-1016.
11. Colors J. *et al.*: Oreillons et diabètes; *Semaine Hôp.*, 1971, 16, 1024-1031.
12. Chitre V.V., Premchandra D.J.: Recurrent parotitis; *Arch. Dis. Childhood*, 1997, 77, 4, 359-363.
13. Charent I.: Les vaccines du futur. Recherche Mondiale; *Impact. Méd.*, 1991, 97, 28-31.
14. Chiotan M.: Oreionul. În: *Boli infecţioase*, vol. II, Ed. SHIK, Bucureşti, 1998, 81-91.
15. Copelovici V. *et al.*: Cercetări epidemiologice în colectivităţi imunizate cu vaccin antiurlian; *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, Bucureşti, 1969, 20, 3, 91-92.
16. Dimitriu Şt.: Oreionul, *Boli infecţioase şi epidemiologice*; coord. Şt. Dimitriu, Gr. Teodorovici, A. Ivan, IMF Iaşi, 1986, 158-164.
17. Drouhet V. *et al.*: Étude de l'immunité antiurlienne spontanément aquise chez des enfants et chez les adultes; *Sémaine Hôp.*, 1971, 47, 16, 990-994.
18. Drouhet V. *et al.*: Étude de l'infection urlienne. Recherche de laboratoire et leurs valeurs pour la confirmation de la maladie et le dépistage des formes cliniquement non caractérises; *Semaine Hôp.*, 1971, 16, 981-983.
19. Duca E., Duca M., Furtunescu G.: *Microbiologie medicală*; Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1979.
20. Feuner J.F., White D.O.: Mumps. În: *Medical Virology*; ediția a II-a, Acad. Press., New York, San Francisco, Londra, 1975, 396-398.
21. Gavrilă S. şi colab.: Aspecte actuale în parotidita epidemică; *Rev. de Microb.*, Bucureşti, 1974, 19171-19179.
22. Galazka A.M., Robertson S.E., Kraigher A.: Mumps and mumps vaccine: a global review; *Bull. WHO*, 1991, 77, 1, 3-14.
23. Gay M., Miller E., Hesket L., Morgan-Capner P.: Mumps surveillance in England and Wales: support introduction of two dose vaccination schedule; *Communicable Disease Report*, 1997, 7, 2, R 21-6.
24. Gordon A.G.: Mumps diseases; *Bull. Med. J.*, 1979, 6159, 343-344.
25. Gruia M.: *Parotidita epidemică*, Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1964.
26. Habel K.: Cultivation of mumps virus in the developing chicken embryon and its application to the studies of immunity to mumps in man; *Pub. Helath. Rep.*, 1945, 60, 201-205.
27. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*, Ed. Polirom Iaşi, 1995.
28. Kaplan K.M.: Mumps in the workplace; *JAMA*, 1988, 260, 1434-1437.
29. Kashiwagi Y., Takami T., Mori T., Nakayama T.: Sequence analysis of F, SH and HN genes among mumps virus strains in Japan; *Arch. Virol.*, 1999, 144, 3, 593-599.
30. Kenard E.N.: Invited commentary on „observations" on a mumps epidemic in a „virgin" population; *J. Epidem.*, 1995, 142, 3, 231-233.
31. Krasnova V.P., Iuminova N.V., Liashenko V.A.: An intranasal method of revaccination against mumps; *Voprosy Virology*, 1994, 391, 24-26.
32. Krugman S., Katz S.L., Gershon A.A. *et al.*: Mumps (epidemic parotitis). În: *Infectious diseases of children*; ediţia a IX-a, Mosby-year Book, St. Louis, 1992, 260-265.
33. Laforos F.M., Lichnevski M.S., Kaja J., Henderson R.H.: Clinical survey tehnique to estimate prevalence and annual incidence of mumps in developping countries; *Bull. OMS*, 19980, 58, 109-520.
34. Leivikki P.O.: Mumps. În: *Principles and practice of clinical virology*; J. Wiley, Zuckerman, Banatvala, Pattisoneds (coord.), New York, 1987, 355-370.
35. London W.P., Jorke J.A.: Recurrent outbreaks of measles, chickenpox and mumps. Seasonal variation in contact rates; *Amer. J. Epidem.*, 1973, 88, 6, 153-469.
36. Marinescu G. : Oreionul văzut ca neocrinită epidemică; *Bacteriol. Virol.*, Bucureşti, 1986, 31, 51-55.
37. Manson A.L.: Mumps orchitis; *Urology*, 1990, 36, 4, 355-358.
38. Modlin J.F. *et al.*: Current status of mumps in the U.S.; *J. Infect. Dis.*, 1975, 132, 106-109.
39. Mortimer P.P.: Mumps prophylaxis in the light of a new antibody; *Brit. Med. J.*, 1979, 1523-1525.
40. Mycyk M., Moyer P.: *Orchitis*; E. Kardon, Talavera F., Sinert R., Halamka J., Mallon W.K. (coord.); Boston Medical Center, SUA, 2000.

41. Ni J., Bowles N.E., Kim Y.H. *et al.*: Viral infection of the myocardium in endotelial fibroelastosis. Molecular evidence for the role of mumps virus as an etiologic agent; *Circulation*, 1997, 95, 1, 133-139.
42. Preveden T., Jovanovic J., Ristic D.: Fertility in man after mumps infection without manifestation of orchitis; *Medicinski Pregled*, 1996, 43, 3-4; 99-102.
43. Orvell C., Kalantari M., Johansson B.: Characterization of five conserved genotypes of the mumps virus small hydrophobic (SH) protein gene; *J. Gen. Virol.*, 1997, 78, Pt. 1, 91-95.
44. Ray C.G.: Oreillons. În: Harrison: *Principes de médecine interne*, ediția a V-a, Tr. Harrison, Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 1992, 717-720.
45. Saijo M., Fujita K.: Control nervous system infection caused by mumps virus; Nippon Rinsho-Japanese; *Clin. Med.*, 1997, 555, 4, 870-875.
46. Sakata H., Hisluyama M., Sugiura A.: ELISA compared with neutralization tests for evaluation of like mumps vaccine; *J. Clin. Microbiol.*, 1984, 19, 21-25.
47. Saijo M., Fujita K.: Central nervous system infection caused by mumps virus; Nippon Rinsho-Jap., *J. Cl. Med.*, 1997, 55, 4, 870-875.
48. Samoilovici E.O., Kapustik L.A., Feldman E.V. *et al.*: The immunological efficacy of the combined vaccine Trimovax intended for the prevention of measles, mumps and rubella; *JMEI*, Moskova, 1998, 4, 36-40.
49. Schlegel M., Osterwalder J.J., Galeazzi R.L., Vernazza P.L.: Comparative efficacy of three mumps vaccines during disease outbreak in estern Switzerland: cohort study; *Brit. Med. J.*, 199, 319, 352-354.
50. Siegel M.S.: Congenital malformations following chickenpox, measles, mumps and hepatitis. Results of a cohort study; *JAMA*, 1973, 226, 1521-1523.
51. Siegel M., Fuerst H.T.: Comparative fetal mortality in maternal virus diseases: A prospective study on rubella, measles, mumps, chickenpox and hepatitis; *N. Engl. J. Med.*, 1966, 274, 768-770.
52. Spiesa H.: Prevention of mumps; *Deutsche Med., Woch.*, 1982, 107, 23, 908-1008.
53. Sliakov E.: Les oreillons. În: *Epidémiologie pratique*; E. Seliaskov, Collection Fondation Marcel Mérieux, Paris, 1985, 351-355.
54. Sultz H.A., Hart B.A., Zielezny M. *et al.*: Is mumps virus an etiologic factor in juvenile diabetes mellitus?; *J. Pediatr.*, 1975, 86, 654-658.
55. Teodorovici Gr.: Parotidita epidemică. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Gr. Teodorovici, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 205-209.
56. Teodorovici Gr., Ivan A.: *Orientări în epidemiologia contemporană*; Ed Junimea, Iaşi, 1981.
57. Teodorovici Gr., Ivan A.: Epidemiologia oreionului. În: *Boli infecțioase şi epidemiologice*; coord. Şt. Dimitriu, Gr. Teodorovici, A. Ivan, IMF, Iaşi, 1986, 472-474.
58. Viola L., Chiaretti A., Castorina M. *et al.*: Acute hydrocephalus as a consequence of mumps meningoencephalitis; *Ped. Emergency Care*, 1998, 14, 3, 212-215.
59. Voiculescu M.Gh.: *Boli infecțioase*; vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 204-213.
60. Voiculescu M.: Parotidite épidémique. În: *Epidémiologie et notions sur les maladies contagises*; MIR, Paris, 1979.
61. Wilkins J., Williams F.F., Wehrie P.F.: Infants responses to like, attennated Jeryl-Lynn mumps vaccine; *Ann. J. Dis. Child.*, 1972, 124, 66-71.
62. Wu L., Bai Z., Li Y., Rima B.K., Afzal M.A.: Wild type mumps viruses circulating in China establish a new genotype; *Vaccine*, 1998, 16, 2-3, 281-285.
63. Zarnea G.: *Tratat de microbiologie generală*; Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1983.
64. Zotin V.V., Valkova I.V.: The results and prospects for the vaccinal prophylaxis of mumps in Russia; *Zhurnal Mikrobiologii*, Epidemiologii I Immunobiologii, 1996, 4, 61-64.
65. *** Mumps surveillance; *Morbidity and mortality*; 1975, 24, 5-7.
66. *** Mumps vaccine; *Morbidity and mortality*; 1977, 48, 393-395.
67. *** Mumps vaccine; *Ann. Intern. Med.*, 1983, 98, 2, 192-194.
68. *** Mumps – United States, 1985-1988; *MMWR*, 1989, 38, 7, 101-105.
69. *** Modern vaccines: immunization and herd immunity; *Lancet*, 1990, 335, 641-645.
70. *** Mumps prevention; *MMWR*, 1989, 38, 22, 388-392; 397-400.
71. *** Childhood vaccine – preventable diseases – United States, 1984; *MMWR*, 1994, 43, 39, 718-720.
72. *** An outbreak of mumps in a population partially vaccinated with the Rubini strain; *Scand. Infect. Dis.*, 1996, 28, 235-238.
73. *** Field evaluation of the clinical effectiveness of vaccines against pertussis, measles, rubella and mumps; *Vaccine*, 1998, 16, 818-822.
74. *** Estimation of the efficacy of three strains of mumps vaccine during an outbreak in Geneva state (Switzerland); *Epidem. Publ. Hlth.*, 1998, 46, 100-107.
75. *** Measles, mumps and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps; *MMWR*, 1998, 47, RR-8, 1-57.
76. *** Immunity to mumps before and after MMR vaccination at 12 years of age in the first generation offered the two dose immunization programme; *Vaccine*, 1998, 16, 2, 323-327.
77. *** Anuar de statistică sanitară, România, 1999; CCSSDM-MSF, 2000.
78. *** Summary of notifiable diseases, United States, 1999; *MMWR*, 2001, 48, 53.

Infecţii cu herpesvirusuri

Doina Azoicăi

Introducere

Virusurile herpetice, cu multitudinea reprezentanţilor acestei importante categorii de agenţi patogeni, constituie o preocupare permanentă atât pentru epidemiolog, cât şi pentru clinician şi virusolog, ca urmare a diversităţii aspectelor pe care le prezintă.

Infecţie aproape inevitabilă în cursul vieţii, patologia indusă de virusurile herpetice este deosebită prin fenomenele de latenţă, a repetatelor recurenţe ale episoadelor acute şi progresia spre boala cronică cu evoluţie lentă.

Gravitatea formelor clinice este variabilă, fiind posibile manifestări de la cele benigne sau inaparente până la forme grave, cu consecinţe imprevizibile.

Implicarea virusurilor herpetice în patologia acută infecţioasă, dar şi cea cronică, considerată, până acum câteva decenii, exclusiv neinfecţioasă (cancer, ateroscleroză), reprezintă totodată şi o mare complexitate a etapelor procesului epidemiologic şi a formelor lui de manifestare care necesită discuţii speciale, pentru fiecare reprezentant viral în parte.

Emergenţa unor tipuri de virusuri herpetice, recent cunoscute şi identificate, cum ar fi serotipurile 6, 7, 8, lasă deschis acest capitol de patologie umană pentru cercetări şi evaluări viitoare.

Varicela

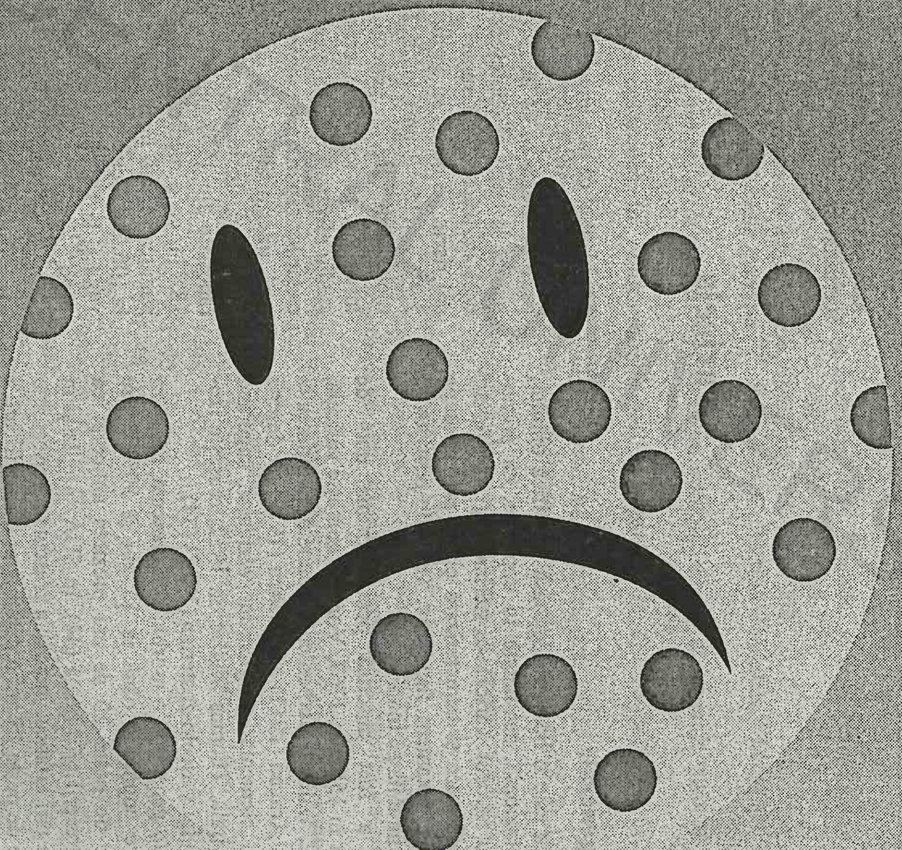
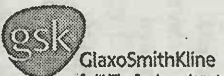
Date generale

Varicela este o boală infecţioasă specifică omului, foarte contagioasă, semnalată în copilărie, ca primoinfecţie cu virusul varicelo-zosterian, cu manifestări endemo-epidemice şi caracterizată clinic prin evoluţie autolimitantă, exantem facultativ, veziculo-pustulos şi imunitate durabilă pe toată viaţa.

Boala a fost descrisă pentru prima dată de Ingressiass în 1553. În 1767, Vogel o numeşte varicelă, iar în 1802, William Herberden propune diferenţierea ei de variolă. Aragao (1911) şi Paschen (1917) au descris corpusculii elementari în lichidul vezicular, sugerând etiologia virală. Thomas Weller, în 1952, reuşeşte izolarea virusului varicelo-zosterian (VVZ) (34).

Varicela generează o morbiditate crescută, astfel că 75% dintre copiii de până la 15 ani şi 90% dintre persoanele de peste 20 de ani prezintă anticorpi ca urmare a trecerii prin boală (34). În SUA, Anglia şi în numeroase ţări asiatice, incidenţa crescută a varicelei la persoanele de peste 15 ani a determinat o amplificare a riscului apariţiei cazurilor grave şi a deceselor. Cele mai frecvente probleme care apar în contextul infecţiei cu VVZ sunt, în prezent, discutate în concordanţă cu sporirea numărului persoanelor cu receptivitate crescută, urmare a imunodepresiei şi a apariţiei rezistenţei la antiviralele clasice, întâlnită la persoanele infectate cu HIV. În SUA, infecţia cu VVZ este largă răspândită, motiv pentru care anual se estimează un număr de 3,5 milioane cazuri de varicelă şi 300.000 de herpes zoster. După datele înregistrate de National Health Interview Survey (NHIS), se estimează că, în SUA, în perioada 1980-1990, a fost semnalată o incidenţă de 1498 cazuri/100.000 locuitori (3,7 milioane cazuri/an). După vârstă, 33% dintre îmbolnăviri au fost semnalate la preşcolari (1-4 ani; incidenţa anuală – 82,8 cazuri/1000) şi 44% la cei de vârstă şcolară (5-9 ani; incidenţa anuală – 91,9 cazuri/1000) (41). Aceeaşi anchetă epidemiologică a evidenţiat că rata anuală a deceselor a scăzut de la 106 persoane în 1973-1979, la 57 în perioada 1982-1986, pentru a creşte la 94 în 1987-1992. Rata fatalităţii este redusă la copii şi adolescenţi (0,75 cazuri/100.000) şi 6,23 cazuri/100.000 sugari. La persoanele de peste 15 ani riscul de deces se amplifică o dată cu vârsta, de la $2,7^0/_{0000}$ (15-19 ani) la $25,2^0/_{0000}$ (30-49 ani). Nivelul mortalităţii este, în general, redus la copii, dar poate înregistra perioade de creştere (35). În Panama, un studiu efectuat în 1989 a indicat o creştere a incidenţei cazurilor raportate de varicelă, în comparaţie cu alte 22 boli transmisibile, cu declarare obligatorie (33). În Singapore, incidenţa anuală a cazurilor de varicelă raportate din 1957 până în 1990 a oscilat între 790 şi 18.934, cu o medie de 4.747 de îmbolnăviri, fără a se remarca variaţii lunare. Nivelul incidenţei a fost de 34,2 la 100.000 locuitori în 1977, pentru a ajunge la 120,0 în 1984 şi la 165,0 în 1987. Nivelul s-a dublat în 1988 şi 1989, pentru a atinge valori de 705,1 la 100.000 locuitori în 1990. Au fost interesate toate grupurile de vârstă, cu predominanţa sexului masculin. Nivelul mortalităţii anuale a variat între 0 şi $0,08^0/_{0000}$ locuitori, iar a letalităţii, între 0 şi 0,11%, prin înregistrarea, în această perioadă, a 8 decese, la persoane între 1şi 58 de ani. Cauza cea mai frecventă de deces a constituit-o encefalita postvariceloasă şi, rareori, pneumonia, septicemia şi fenomenele de coagulare intravasculară diseminată (43).

Un studiu transversal de seroprevalenţă a anticorpilor anti-VVZ, VHS1, VHS2, efectuat la adolescenţii de 14-17 ani din Madrid, a subliniat faptul că din 1191 seruri testate prin ELISA, seropozitivitatea anti-VVZ s-a întâlnit în 94% dintre cazuri. Comparativ, titruri crescute de anticorpi anti-VHS1 şi VHS2 au fost semnalate în proporţie de 46% şi respectiv 5%. Vârsta medie a tinerilor investigaţi a fost de 15,3 ± 1,1 ani, iar raportul băieţi/fete, de 1:1 (12).


Nu zâmbiți când este vorba despre varicelă.
Aceasta poate fi fatală.
Varilrix™
COMPOZIȚIE Varilrix™ este un preparat liofilizat realizat din tulpina Oka vie, atenuată, a virusului varicelo-zosterian, obținută prin propagarea virusului pe culturi de celule diploide umane MRC.
Indicații terapeutice Varilrix™ este indicat în imunizarea activă față de varicelă a subiecților începând cu vârsta de 9 luni.
Mod de administrare Varilrix™ se administrează subcutanat.
Contraindicații Ca și în cazul altor vaccinuri, administrarea de Varilrix™ trebuie amânată la subiecții cu afecțiuni febrile acute severe. La subiecții sănătoși, prezența unei infecții minore nu constituie, totuși, o contraindicație pentru vaccinare. Varilrix™ este contraindicat la subiecții cu un număr total de limfocite mai mic decât 1200/mm³ sau cu alte semne de incompetență imună celulară. Varilrix™ este contraindicat la subiecții cu hipersensibilitate sistemică la neomicină, dar antecedentele de dermatită de contact la neomicină nu constituie o contraindicație. Varilrix™ este contraindicat în cursul sarcinii. În plus, sarcina trebuie evitată timp de trei luni de la vaccinare.
Precauții speciale de utilizare
Posologie: 0,5 ml de vaccin reconstituit conțin o doză imunizantă. De la vârsta de 9 luni până la vârsta de 12 ani inclusiv se administrează 1 doză. Începând cu vârsta de 13 ani se administrează 2 doze la un interval de minimum 6 săptămâni. În cazul pacienților cu risc crescut pot fi necesare doze suplimentare de vaccin.
Precauții speciale de păstrare
Vaccinul liofilizat trebuie păstrat la temperaturi cuprinse între +2°C și +8°C și ferit de lumină. Diluentul poate fi păstrat la frigider sau la temperatura ambiantă. Vaccinul liofilizat nu este afectat de congelare. Se recomandă transportul vaccinului în condiții de refrigerare.
Vă rugăm să consultați informațiile complete de prescriere înaintea administrării vaccinului.
Str. Costache Negri nr. 1-5, sector 5, București
Tel.: 40 21 302 82 08; Fax: 40 21 302 82 09
Pentru mai multe informații vizitați:
www.worldwidevaccines.com
Varilrix este marcă înregistrată SmithKline Beecham Biologicals.
Acest vaccin se eliberează cu prescripție medicală.
Copyright 2001 SmithKline Beecham Trading SRL
VR-MP-01052001
Varicela nu își merită imaginea de boală inofensivă.
În fiecare an, varicela provoacă decesul a numeroși copii și adulți iar mulți alții suferă complicații grave, precum encefalita.[1-4]
Pentru persoanele cu imunitate scăzută pericolul crește foarte mult.[4]
Aceasta înseamnă că vaccinarea împotriva varicelei salvează vieți.[5]
Referințe:
1. Centers for Disease Control and Prevention, MMWR 1996;45: 1-36
2. Centers for Disease Control and Prevention, MMWR 1999, vol. 48, RR6
3. Arch Dis Child 2000; 82 (1): 90
4. Miller, Rev Med Microbiol 1993; 4: 222-230
5. MMWR 1998; vol 47, no 18
Varilrix™
VACCIN VARICELIC
Mai bine vaccinat decât întristat.

gsk
GlaxoSmithKline
SmithKline Beecham este parte a Grupului GlaxoSmithKline

Prin aceeaşi metodologie de evaluare epidemiologică transversală, Lien *et al.* (29) remarcă faptul că seroprevalența anticorpilor anti-VVZ la copiii de 7-12 ani a variat între 9% şi 68%. Au existat situaţii de seropozitivitate la 25% de copii la care părinţii au declarat în mod cert lipsa bolii şi 32% la cei care au afirmat, fără certitudine, varicela în antecedentele copiilor. Un studiu efectuat pe un lot de studenţi, cu vârsta de 21 ±1,7 ani, testaţi ELISA pentru evidenţierea anticorpilor anti-VVZ IgG, a evidenţiat prezenţa acestora la 74,3% din efectivul cercetat. Seropozitivitatea s-a asociat semnificativ statistic cu existenţa bolii în antecedente ($p<0,005$, $x^2 = 33,4$) şi nesemnificativ cu sexul acestora ($p>0,05$) (3). Investigaţiile de epidemiologie moleculară (24) efectuate la Londra, în perioada 1971-1995, pentru evidenţierea unor markeri genetici de identificare a trecerii prin infecţia cu VVZ (fragmente din regiunea R5 şi Bg 1-I de pe gena 54) au evidenţiat o prevalenţă de 89% a markerului Bg1 I la cazurile cu varicelă şi 6% la cele cu zona zoster ($p<0,005$). Polimorfismul genetic de tip Bg1-I a fost puternic asociat cu antecedentele de varicelă.

În România, varicela a prezentat o morbiditate raportată care a variat între 373,2 cazuri la 100.000 locuitori în 1994, valoare maximă din ultimii 30 de ani la 94,67 cazuri/100.000 locuitori în 1985, valoare minimă. În 1999, incidenţa varicelei a fost de 225,3 cazuri/100.000 locuitori.

Agentul etiologic

Virusul varicelo-zosterian (VVZ) este un α herpes virus uman 3 ADN, cu diametrul de 200 nm, fiind considerat cel mai mic reprezentant al familiei *Herpesviridae.* Este unitar antigenic şi determină o imunitate de lungă durată, reîmbolnăvirile fiind excepţionale. Vaccinarea cu preparate din antigen viu atenuat induce o seroconversie de 94-100% la vaccinaţii imunocompetenţi şi o toleranţă foarte bună, deşi se pune în discuţie o eventuală diseminare a virusului vaccinal la contacţi. Vaccinarea protejează, totodată, faţă de zona zoster ulterioară (16). VVZ are o morfologie şi un ciclu de dezvoltare care îl apropie de virusul herpetic, este dermatotrop, dar afectează şi unele organe, cultivă pe culturi de ţesuturi umane (celule de fibroblaşti embrionari sau din amnios) sau de maimuţă, producând leziuni şi incluzii euzinofilice intranucleare. Izolarea pe culturi celulare umane, ouă embrionate sau celule simiene permite detectarea virusului prin imunofluorescenţă sau microscopie electronică în mai puţin de 12 ore. VVZ este puţin rezistent în mediul extern, pierzându-şi infecţiozitatea în câteva ore (1), iar decontaminarea poate fi eficientă prin metode uzuale, naturale sau mecanice (aerisirea încăperilor, ştergerea umedă) (31). *In vitro*, replicarea virală este îmbibată de aciclovir şi vidarabină. În mod preferenţial, virusul pătrunde în organism prin mucoasa nazofaringiană şi se elimină atât prin secreţiile căilor respiratorii, cât şi cele provenite din leziunile tegumentare. VVZ nu prezintă gazde extraumane, iar experimental, poate produce boala numai la om. După primo-infecţia clinic manifestă, la unele persoane se instalează starea de persistenţă latentă a virusului, în celulele nervoase, provocând la adulţi tabloul de herpes zoster.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen în infecţia cu VVZ este omul bolnav, care devine contagios pentru contacţii receptivi cu 1-2 zile înainte de instalarea exantemului şi până la 5 zile de la apariţia ultimelor elemente veziculare. În cazul formelor atipice de varicelă, se va ajunge la stadiul de cruste după 5 zile, iar în cele severe şi la imunodeprimaţi, după 10 zile. Crustele nu sunt purtătoare de virus şi deci bolnavul nu mai prezintă pericolul de contagiozitate (34). Varicela, în forma sa tipică, poate înregistra un indice de contagiozitate de până la 95%. Sursele pot elimina virusul prin secreţiile nazofaringiene şi lichidul din vezicule. *Purtătorii preinfecţioşi* (bolnavii în perioada de incubaţie) sunt deosebit de contagioşi pentru câteva zile înaintea debutului varicelei. Virusul se propagă rapid la contacţii din familie sau alte colectivităţi, iar 96% dintre copiii receptivi pot dezvolta boala prin contact cu un purtător preinfecţios. *Purtătorii sănătoşi* şi *purtătorii foşti bolnavi* nu au semnificaţie epidemiologică, deoarece au un potenţial redus de diseminare a virusului.

Transmiterea VVZ se realizează *direct*, prin secreţiile nazofaringiene sau contactul cu tegumentele ori mucoasele purtătorului preinfecţios sau ale bolnavului cu forme clinice tipice sau atipice. Numeroase studii epidemiologice au demonstrat că este posibilă *transmiterea transplacentară* a VVZ, determinând în primul trimestru de sarcină riscul de apariţie a malformaţiilor congenitale (17, 22). În lunile mai mari de sarcină, infecţia fătului poate duce la forme grave de boală sistemică la nou-născut (varicela congenitală). Transmiterea VVZ la făt se poate produce transplacentar, după o viremie maternă la gravida cu varicelă, şi boala poate apărea la făt în aproximativ 2 zile după debutul varicelei materne (19). Infecţia *post-partum* presupune existenţa riscului fetal în timpul expulsiei, prin contact direct cu secreţiile vaginale conţinând VVZ, dacă exantemul varicelos matern interesează şi mucoasa vaginală. Efectul teratogen al VVZ este cunoscut încă din 1947, iar frecvenţa malformaţiilor fetale secundare unei primoinfecţii materne este de 3% (apropiată de cea întâlnită în populaţia generală) (27). Seroconversia fetală este ridicată (13%) şi ea se amplifică în ultimele săptămâni de sarcină (25%) (20,38). Cu toată rezistenţa redusă a virusului la condiţiile de mediu, acesta poate fi transmis şi *indirect*, prin răspândirea la distanţă, ca urmare a formării curenţilor de aer ce vehiculează virusul, prezent în picăturile nuclei ale secreţiilor nazofaringiene sau prin obiecte şi mâini recent contaminate. Acest mod este frecvent implicat în epidemiile nosocomiale determinate de VVZ sau în cele din colectivităţile de preşcolari şi şcolari (37). Un studiu efectuat prin anchetă epidemiologică prospectivă pe 5.601 bolnavi în spitalele din Cambridge (Anglia), în perioada 1987-1992, a relevat faptul că 93 au fost de cauză nosocomială (varicelă şi zona). Cele mai frecvente forme de infecţie au fost de herpes zoster. Costul pentru controlul infecţiei cu VVZ, de tip nosocomial, a fost de 714 lire/pacient, respectiv 13.204 lire/an (2,39).

Receptivitatea faţă de varicelă este crescută, mai ales pentru copiii de 5-9 ani care pot reprezenta 50% din total cazuri (38). După vârsta de 9 ani, morbiditatea scade ca urmare a numărului crescut de persoane

imunizate, pentru ca, după 14 ani, să fie sporadică, deoarece 75-90% dintre aceste grupuri de vârstă au trecut deja prin infecția cu VVZ. Infecția cu VVZ este rar semnalată la persoane în vârstă de peste 20 de ani, iar adulții pot face forme severe de variolă sau herpes zoster. În țările tropicale însă, varicela survine frecvent și la vârsta adultă. Rezultatele unor investigații epidemiologice întreprinse în țări în curs de dezvoltare au demonstrat că, față de țările dezvoltate, unde boala afectează în special copiii și subiecții „cu risc crescut", în zona tropicală varicela survine la toate vârstele, dar în mod predominant se manifestă la adulții tineri din regiunile cu nivel scăzut de școlarizare, izolate cultural și religios. Sexul și rasa nu au un rol important în modificarea receptivității indivizilor față de VVZ. Boala poate apărea, în mod egal, atât la femei, cât și la bărbați, precum și la oricare dintre rasele umane (18). Copiii născuți din mame imune prezintă o protecție care durează până la vârsta de 6 luni, iar cazurile de varicelă congenitală determină o letalitate de 10-20% (13). Receptivitatea este maximă la persoanele cu imunodepresie (cancer, hemopatii maligne, tratate cu corticoizi și alte imunosupresive etc.). Copiii cu un deficit imunitar congenital pot dezvolta forme grave de varicelă. La adulții cu imunodepresie dobândită, varicela poate fi expresia unei primo-infecții sau a unei reinfecții exo/endogene. Varicela se manifestă prin forme deosebit de grave la copiii cu limfoproliferări maligne. La persoanele cu grefă medulară alogenică, riscul infecției diseminate și al decesului este mai crescut decât în grefele autologe sau în cele cardiace și renale. Imunodepresia indusă de corticoterapia sistematică crește frecvența diseminărilor virale. Infecția cu HIV nu pare să agraveze prognosticul varicelei la adult, dar raritatea cazurilor nu permite o evaluare reală a acestui risc la copil.

Herpes zoster, ca manifestare sporadică a unei reactivări a infecției cu VVZ latente, poate surveni la orice vârstă, dar în mod frecvent la vârstnici cu o incidență care variază între 5 și 10 cazuri/1000. Aproximativ 2% dintre cei ce au prezentat un herpes zoster pot face o nouă recidivă chiar în condițiile de imunocompetență. La pacienții cu leucemie acută, limfoame maligne, în cursul tratamentului pentru lupus eritematos, grefe sau transplant, cure de lungă durată cu citostatice sau cortizon, subiecți HIV pozitivi cu un nivel al CD4+ <350/mm^3, riscul de infecție cu VVZ crește semnificativ (43). În 30% dintre cazuri, bolnavii cu transplant de măduvă osoasă pot prezenta, de-a lungul anilor, o infecție cu VVZ și, dintre aceștia, 45% pot dezvolta forme clinice cu diseminare cutanată și viscerală, cu un indice de mortalitate de peste 10% (38).

Manifestarea procesului epidemiologic în varicelă este influențată de intricarea factorilor naturali cu cei economico-sociali. Factorii naturali imprimă procesului epidemiologic caracteristicile de sezonalitate iarnă-primăvară. În zonele temperate, incidența crește la sfârșitul toamnei, iarna și începutul primăverii, iar la tropice aceasta este mai crescută printre adulți și se înregistrează în toate lunile anului. Se apreciază că cel mai slab nivel de transmitere a VVZ în zonele subtropicale s-ar datora căldurii excesive și gradului ridicat de umiditate, precum și interferenței cu alte herpes virusuri prevalente. Distribuția sezonieră a varicelei este diferită de cea din herpes zoster, care apare cu o frecvență egală pe tot parcursul anului. În SUA, în anul 1990, numărul total de cazuri raportate de varicelă a fost de 173.099, cu o repartiție sezonieră predominant crescândă, începând din lunile de iarnă către cele de primăvară (maximă în luna aprilie) și foarte scăzută în lunile de vară și începutul toamnei (minimă în luna septembrie) (41). Factorii economico-sociali, specifici colectivităților de copii și aglomerației centrelor urbane, au favorizat răspândirea rapidă a bolii la receptivi și au imprimat amploarea focarelor epidemice comparativ cu mediul rural, unde epidemiile s-au derulat la intervale de timp mai lungi. Virusul varicelo-zosterian diseminează cu ușurință în colectivitățile de copii, familii, cartiere, spitale, manifestându-se, în zonele temperate, endemo-epidemic (21). În localitățile cu densitate mare a populației, boala prezintă o morbiditate endemică cu pusee epidemice, iar interepidemic pot apărea forme sporadice de boală.

Semne clinice de recunoaștere

Forma tipică se caracterizează printr-o *incubație* de 10-21 zile, cu o medie de 14-15 zile. *Perioada de invazie* (prodromală) are o durată de 1-2 zile la copilul mic (când poate și lipsi) și 2-3 zile la adult; se caracterizează prin febră 38°C, stare de rău general, cefalee, mialgii, eventual poate să apară un exantem scarlatiniform, fugace. *Perioada de stare*, cu exantem, se exprimă prin apariția de elemente maculare de culoare roz, inițial pe corp, apoi pe față și membre, care devin rapid papuloase, pruriginioase, cu transformare în 24 de ore, în vezicule uniloculare, transparente, ca picătura de rouă, așezate pe o bază eritematoasă („areolă roșie"); centrul veziculei se deprimă treptat („ombilicare"), se turtește prin reducerea conținutului, care se resoarbe și se concentrează totodată, prezentând un aspect ușor tulbure; veziculele se usucă începând cu a 4-a zi de la apariție, realizând o crustă care se detașează; în absența suprainfectării, nu lasă cicatrice, iar evoluția poate dura până în a 10-a zi. Exantemul este dominant pe trunchi, iar la nivelul membrelor este mai dens spre rădăcina acestora, antero-intern, spre pliurile de flexie și în axilă, cu posibilitatea prezentării și pe palme și plante, pe față și pielea capului (34). Elementele exantemului evoluează, în același timp, în diferite stadii sub formă de: macule, papule, vezicule, cruste. Numărul elementelor este, în general, redus la câteva zeci sau sute la copil, devenind mai numeroase la adolescenți și adulți. Concomitent cu exantemul apare și enantemul cu elemente pe mucoasa bucală, laringiană, conjunctivală, genitală, anală, care se rup rapid, lăsând o ulcerație cu aspect de aftă, provocând dureri la masticație și salivație, laringită, fotofobie, lăcrimare etc. Febra crește până la 38°C și se poate însoți de prezența unei micropoliadenopatii cu localizare mai frecventă la nivel cervical, iar uneori este prezentă și splenomegalia.

Convalescența este de scurtă durată, iar vindecarea se produce în 10-15 zile la persoanele imunocompetente. *Complicațiile* precoce sunt rare și, în general, se datorează suprainfecției cutanate stafilo/streptococică, ca urmare a traumatizării tegumentului prin grataj și lipsa îngrijirilor locale. Complicațiile tardive ca encefalita variceloasă, cu ataxie cerebeloasă (1/4000cazuri la copii <15 ani); encefalita difuză, preponderent la adulți (0,1-0,2% din cazuri); sindromul Reye-encefalopatie acută și degenerescență grăsoasă hepatică (frecvența de

10-30% după varicelă complicată); meningita variceloasă la copii şi adolescenţi; alte manifestări neurologice: mielită, polinevrită Gullain Barré, nevrită periferică. La acestea se poate asocia pneumonia variceloasă, mai frecventă la adulţi (1/400 cazuri); laringita acută (crupul varicelos) şi alte forme: esofagita, hepatita, miocardita, pericardita, orhita, apendicita, glomerulo-nefrita acută. Între complicaţiile mediate imun, cu incidenţă rară, pot fi semnalate: anemia hemolitică, leucopenia, trombocitopenia, eritemul polimorf.

Varicela la imunocompromişi de tip celular (leucemie, boală SIDA, limfoame etc.) evoluează sever, cu stare infecţioasă gravă, exantem veziculos, hemoragic sau necrozant, abundent, iar evoluţia bolii este de 3 ori mai prelungită în raport cu cazurile la copiii normali.

Sindromul varicelei congenitale a fost definit în 1947, când Laforet şi Lynchau au demonstrat riscul teratogen al VVZ (23). Frecvenţa malformaţiilor fetale secundare unei primo-infecţii materne cu virusul VZ este de 3%, fiind apropiată de cea înregistrată în populaţia generală. Enders *et al.* (7) au observat un procent al malformaţiilor de 2% la 351 femei amenoreice între 13 şi 20 săptămâni, care au contractat infecţia, şi un altul de 0,4% la 472 femei infectate înainte de 13 săptămâni de sarcină.

Frecvenţa seroconversiei fetale este ridicată, şi ea creşte cu vârsta sarcinii: 5, 10 şi 25% în primul, al doilea şi al treilea trimestru. Imaturitatea parţială a sistemului imunitar al fetusului la începutul sarcinii ar putea explica subestimarea serologică a contaminării precoce. Fetusul se contaminează pe cale hematogenă transplacentară în cursul celei de a doua viremii materne. Virusul VZ posedă un neurotropism important care poate determina necroza celulelor nervoase şi demielinizarea axonilor. Puterea sa patogenă nu pare să se exprime în timpul contaminării iniţiale a fetusului, ci la distanţă de acesta în cursul herpesului zoster (25). Leziunile neuronilor ganglionilor senzitivi sau ai coarnelor anterioare ale măduvei alterează calitatea inervaţiei în unele teritorii (muşchi, piele etc.), ceea ce provoacă alterarea sau chiar absenţa dezvoltării. Se observă malformaţii care au o distribuţie sistematizată, metamerică, şi care nu depăşesc linia mediană. Frecvent apar anomalii cutanate, amiotrofie sau anomalii ale membrelor. Cei mai afectaţi sunt fetuşii feminini (70%). Malformaţiile sunt observate după primo-infecţia maternă survenită înainte de 20 săptămâni de sarcină (Tabelul I).

Dacă gravida dezvoltă primo-infecţia la începutul sarcinii, se produce avort (3%), ulterior morţii fetale *in utero* (0,7%). Apariţia varicelei după 20 săptămâni de sarcină creează riscul nou-născutului de a dezvolta herpes zoster în prima lună de viaţă (22).

Varicela neonatală este definită prin apariţia unui exantem varicelos în primele 10 zile după naştere. Boala maternă apare cu 5 zile *ante-partum* sau 48 h *post-partum*. Ca şi varicela congenitală, fetusul este contaminat pe cale hematogenă, transplancetară, în cursul celei de a doua viremii materne, care survine la 12 zile după contact. În acest moment începe sinteza de IgG materne al căror pasaj transplacentar este maximal 7 zile mai târziu, atunci când debutează prima viremie fetală.

Varicela neonatală se poate prezenta sub o formă *benignă*, când viremia maternă este veche (5-22 zile înaintea naşterii); IgG care au traversat placenta protejează parţial nou-născutul; manifestările clinice (exantem, enantem şi febră) sunt precoce, moderate, apărând în primele 5 zile de la naştere; prognosticul este favorabil în majoritatea cazurilor şi sever când exantemul apare între a 5-a şi a 10-a zi de la naştere, este de

Tabelul I

Anomalii clinice posibile înregistrate la copiii născuţi de mame care au prezentat varicelă în timpul graviditǎţii (după A.M. Fillet – 10)

- **Anomalii cutanate:**
  - cicatrice (în zigzag);
  - tulburări de pigmentare;
  - hemoragii, bule necrotice;
  - atrofie cutanată.
- **Anomalii oculare:**
  - chorioretinită;
  - anizocorie;
  - microftalmie;
  - cataractă;
  - nistagmus;
  - atrofie optică.
- **Anomalii musculo-scheletale ale unui membru:**
  - hipoplazie;
  - deget/absent;
  - contractură şi atrofie musculară.
- **Anomalii neurologice:**
  - microcefalie;
  - encefalită;
  - hipotonie;
  - retard mental;
  - atrofie corticală;
  - disfuncţia sfincterului anal.
- **Deces precoce**
- **Greutate mică la naştere**

aspect cutaneo-mucos, generalizat, ulcero-necrozant sau hemoragic, cu afectare pulmonară şi polviscerală (6, 23). Letalitatea este de 20-30% (39).

Prevenția

Măsurile generale de prevenție în varicelă se bazează pe acele atitudini care reduc riscul prezenței de surse de agent patogen, importante mai ales pentru indivizii cu rezistență generală nespecifică, redusă (8). Un aspect particular îl prezintă măsurile adoptate de către personalul din unitățile medicale. Riscul este considerat crescut prin expunerea la VVZ în timpul activității de îngrijire ale bolnavilor. Măsurile de igienă generală şi individuală permit reducerea probabilității de contaminare. În spitale, epidemiologia varicelei prezintă anumite particularități, având în vedere contagiozitatea ridicată a acesteia şi posibilitatea apariției unor cazuri de îmbolnăvire la personalul medical (4). De aceea, se va asigura izolarea pacienților cu varicelă în boxe separate, cu sistem propriu de ventilație prin presiune negativă, care să asigure evacuarea de aer spre exterior. Singurele persoane autorizate să îngrijească aceşti pacienți ar trebui să fie numai cele care au avut deja varicelă în antecedente. Pentru aceasta ideal ar fi să se cunoască fondul imunitar al întregului personal medical. De aceea, într-un studiu efectuat de Weber *et al.* (37), se recomandă reducerea numărului personalului medical din anumite servicii cu risc major: triaj, pediatrie, obstetrică-ginecologie, dermatologie, onco-hematologie, precum şi efectuarea unei anamneze privind antecedentele de varicelă ale fiecărei persoane în contextul derulării unei epidemii. Analiza rezultatelor unei anchete epidemiologice efectuate la un lot de 209 asistente medicale dintr-un spital de pediatrie american a evidențiat faptul că 51% cunoşteau că au prezentat varicelă în copilărie, iar examenul serologic a demonstrat că prezentau anticorpi anti-VVZ. Totodată, în proporție aproape egală au existat titruri crescute ale anticorpilor specifici şi la grupul asistentelor care nu ştiau să fi prezentat varicelă în antecedente. Numai procentul de 5% din personalul acestui colectiv nu poseda anticorpi anti-VVZ (9).

Prevenția specială. Doza recomandată este de 0,4-1 mg/kgc Ig standard administrată în primele 1-3 zile după contactul infectat. Reacțiile locale sunt rare ori semnalate (40). Eficacitatea administrării Ig-VVZ în prevenția complicațiilor fetale nu este încă bine cunoscută. Femeile care sunt receptive pentru varicelă încă din perioada copilăriei şi confirmate ca receptive, înainte de a rămâne însărcinate, reprezintă, de asemenea, o importantă grupă cu risc pentru infecția cu VVZ şi necesită administrarea de vaccin cu virus viu atenuat şi deci nu de Ig specifice. Nu există, până în prezent, date care să susțină eficacitatea administrării Ig la femeia însărcinată, receptivă la infecția cu VVZ (15). Nu se recomandă administrarea Ig specifice la femeia care a trecut prin boală în prima perioadă a sarcinii din cauza lipsei informațiilor în ceea ce priveşte efectul acestora asupra produsului de concepție. Copiii născuți din mame cu varicelă, la care boala a debutat cu 4 zile înainte de naştere, prezintă risc crescut pentru complicațiile severe şi, ca atare, pot primi imunoglobuline antivaricelă-zoster. Dacă expunerea mamei a fost certă şi la mai puțin de 72 de ore, administrarea de imunoglobuline polivalente (Polygamma) duce la diminuarea riscului infecției cu VVZ (doza 0,4 g/kg/zi intravenos lent). Nu se recomandă administrarea aciclovirului în scopul prevenției infecției, deoarece varicela este o afecțiune benignă, iar costul acestei terapii ar fi prea mare şi riscul efectelor secundare şi selecționării unor tulpini rezistente ar fi crescut (5). Pacienții contaminați cu HIV, care au o receptivitate deosebită pentru a contacta infecția cu VVZ, pot beneficia de preparate antivirale de tipul vidarabine şi aciclovir. Ca urmare a utilizării lor şi în special a aciclovirului, s-a constatat o reducere a cazurilor cu diseminare viscerală a VVZ şi a riscului apariției infecțiilor latente care determină herpes zoster.

Într-un studiu realizat în SUA, la copiii cu boli maligne limfoproliferative şi tumori solide, bolnavii care nu au primit antivirale (fie pentru boala primară, fie pentru recădere) au dezvoltat varicela „progresivă" în cazul unui contact cu VVZ, față de cei care au fost protejați, aproximativ 1/3 au dezvoltat boli „progresive", cu atingeri polviscerale (plămâni, ficat, SNC). Feldman a ajuns la concluzia că, dacă chimioprevenția se opreşte cu 5 zile înainte de debutul bolii, scade şi riscul varicelei „progresive" (26).

Prevenția specifică se realizează prin administrarea de Ig specifice şi îndeosebi a unui vaccin cu virus viu atenuat (VVZ-viu atenuat, tulpina OKA), care a fost pentru prima dată cercetat în Japonia, în 1974. Experimentul japonez a permis reducerea morbidității prin varicelă la copiii normali, iar protecția s-a dovedit a fi optimă atunci când administrarea s-a practicat la 3 zile de la expunere. Răspunsul în anticorpi este crescut la 94-100% dintre vaccinații cu imuno-deficiențe (16). Vaccinul nu împiedică însă apariția ulterioară a varicelei sub o formă atenuată la 1-5% din vaccinații expuşi la un contact infectant. Răspunsul imun favorabil a fost apreciat a avea o durată de aproximativ 5 ani (Tabelul II) (41).

Un studiu realizat în Franța, de către Institutul Mérieux, în ceea ce priveşte toleranța şi imunogenitatea vaccinului, atât la copiii sănătoşi, cât şi la cei cu imunodeficiențe sau la populația adultă, a adus date care au pledat pentru vaccinarea la nivel populațional (43).

După administrarea subcutană a unei doze de 0,5 ml de vaccin cu virus viu atenuat, titrul anticorpilor a înregistrat o creştere geometrică, cu excepția unui număr redus de cazuri care au rămas seronegative. Imunogenitatea şi toleranța bună au fost confirmate şi în alte țări, prin experiențe paralele (36).

Reacțiile adverse care au fost observate în 6-47% dintre cazuri s-au tradus prin dureri de intensitate redusă, exclusiv la locul administrării, roşeață şi indurație, care au dispărut după un interval scurt de timp. Într-un studiu (26) s-a testat toleranța vaccinului la adulții sănătoşi. Seroconversia la persoanele imunizate a fost de 82% după o primă doză şi 94% după a doua administrare. Nu au avut loc efecte adverse deosebite. Ulterior, subiecții seropozitivi au fost expuşi la VVZ prin contacte repetate cu bolnavi de varicelă. Aproximativ 25% dintre persoanele vaccinate care au prezentat titruri mici de anticorpi anti-VVZ după vaccinare au fost protejate față de formele grave de varicelă, iar cei ce au înregistrat titruri crescute au prezentat un risc extrem de redus de a face boala. Concluzia care a rezultat în urma acestor cercetări a fost că vaccinul oferă o protecție importantă chiar şi la adulți (26). În cazul copiilor

Tabelul II

Recomandări privind vaccinarea antiinfecției cu virusul varicelo-zosterian (42)

Persoane cu vârsta <13 ani
• Vaccinarea este recomandată la toți copiii cu vârsta de 12-18 luni care nu au avut boala în antecedente. Administrarea vaccinului viu atenuat se va efectua concomitent cu preparatul rujeolo-rubeolo-parotidian. • Vaccinarea este recomandată la toți copiii cu vârsta de 19 luni-12 ani care nu au avut boala în antecedente.
Persoane cu vârsta >13 ani
• Vaccinarea este recomandată la toate persoanele receptive care au venit în contact cu posibili bolnavi (cadre medicale, contacți, imunosupresați din focare familiale). • Vaccinarea poate fi recomandată persoanelor care fac parte din grupuri cu risc pentru expunere la infecția cu VVZ: – persoane care trăiesc sau lucrează în colectivitățile unde transmiterea VVZ este posibilă (profesori, persoane de îngrijire, rezidenți și lucrători în unități de asistență socială); – persoane care trăiesc și lucrează în colectivități unde se poate produce contaminarea cu VVZ (colegii, facultăți, instituții corecționale, unități militare); – femeile neînsărcinate, de vârstă fertilă; vaccinarea reduce riscul transmiterii VVZ la făt cu ocazia unei eventuale sarcini ulterioare și se administrează numai în lipsa acesteia sau cu o lună înaintea instalării ei; – persoanele care călătoresc în zone endemice și care nu prezintă imunitate față de infecția cu VVZ (dovedit prin teste serologice). • Vaccinarea poate fi recomandată la toți adolescenții și adulții.

bolnavi de leucemie, s-a demonstrat că imunizarea cu vaccin cu virus viu atenuat are efect protectiv favorabil, în sensul că, după un interval lung de la vaccinare, s-a înregistrat un număr nesemnificativ de cazuri de herpes zoster, forme ușoare și fără diseminare metamerică întinsă. Cercetările seroepidemiologice la vaccinați, pacienți cu deficite imunitare, aflați în perioada de remisie, au evidențiat că imunitatea indusă conferă o protecție eficientă și pe o durată de timp de până la 3 ani (32).

Vaccinarea cu *vaccin cu virus viu atenuat*, tulpină OKA, asigură o protecție față de o infecție secundară prin reexpuneri la VVZ, ca o consecință a instalării imunității umorale și secretorii. Forma clinică de varicelă care apare la pacienții seronegativi este benignă, cu un exantem mult mai limitat. Acest lucru ar susține ideea că pacienții vaccinați care au devenit după un interval de timp seronegativi beneficiază, totuși, de o protecție parțială față de varicelă. Administrarea vaccinului cu virus viu atenuat a fost demonstrată a avea efecte protective similare cu trecerea prin boală, în perioada copilăriei, dar necesită prudență în administrarea la adulți. Această rezervă se impune ca urmare a faptului că virusul conținut în vaccin ar putea genera o infecție artificială, dobândită, latentă, ceea ce ar crește frecvența formei clinice de herpes zoster. Totuși, protecția eficientă pe o durată de până la 5 ani, prin determinarea apariției unor titruri în anticorpi, cu efect protector înalt chiar și la persoanele cu imunodeficiențe, recomandă acest vaccin pentru a fi utilizat în cazul în care contextul epidemiologic o impune. Cu toate că nu există recomandări clare pentru personalul medical, utilizarea vaccinului cu virus viu atenuat poate fi luată în considerație. Deși protecția conferită nu depășește 60%, manifestările clinice și contagiozitatea varicelei sunt mult atenuate.

În SUA, se utilizează vaccinul *Varivax* antivaricelă, cu virus viu atenuat, liofilizat, care este contraindicat gravidelor, deoarece efectele posibile asupra fătului nu sunt cunoscute (8, 11). Transmiterea virusului vaccinal la contații receptivi ai celor imunizați este posibilă mai ales în cazul gazdelor imunocompromise și atunci când administrarea a generat apariția exantemului post-vaccinal (41). Incidența herpes zoster după vaccinarea antivaricelă este de aproximativ $18^0/_{0000}$ persoane vaccinate/an, față de valoarea de $77^0/_{0000}$ cazuri/an întâlnită ca urmare a infecției cu virus sălbatic. Vaccinoprevenția după contaminarea certă este eficientă în proporție de ≥ 90% dacă administrarea preparatului s-a realizat în primele 3 zile de la contact (14). Studiile asupra cost-beneficiului rezultat în urma aplicării vaccinării relevă o rată de 1:0,90 (40 $/doză), dar eficiența imunizării pe termen lung este de necontestat. În prezent, chiar dacă formele grave sunt rare la copilul sănătos, costul social determinat de boală face să se prevadă, în viitor, introducerea vaccinării sistematice anti-VVZ în asociere cu preparatul trivalent anti-rujeolo-rubeolo-parotidian (28, 30). *Imunoprevenția pasivă* se realizează prin administrarea de Ig specifice obținute din seruri cu titruri înalte de anticorpi anti-VVZ. În doze mari, Ig pot atenua boala, dar nu asigură o prevenție completă (Tabelul III).

Tabelul III

Indicațiile utilizării imunoglobulinelor specifice în infecția cu virusul varicelo-zosterian (38)

Condiții de expunere: • Contact cu o persoană bolnavă de varicelă sau herpes zoster: – contact prelungit în condiții de focar; – contact strâns, mai mult de o oră într-un spațiu închis; – contact în condiții de spital (aceeași cameră); – nou-născuți expuși riscului ca urmare a manifestării bolii la mamă, cu 5 zile înainte de naștere și 48 de ore după.
Condiții necesare ale receptorului de Ig s: • de a avea un contact infectant cert; • de a fi receptiv pentru infecția cu VVZ; • de a avea < 15 ani (și peste această vârstă la persoanele imunosupresate); • de a se încadra în una dintre categoriile cu risc: – leucemie/limfoame; – deficit imunitar congenital sau dobândit; – tratament cu imunosupresoare; – nou-născuți.

În practică s-a demonstrat că la copiii fără tare organice sau imunocompentenți nu este recomandată administrarea Ig specifice în scop prevențional, dar acest fapt se impune la imunodeficienți, nou-născuți ale căror mame au contractat boala în timpul sarcinii; prematuri; copii cu debilități având vârsta mai mică de 6 luni; pacienți sub tratament cu corticoizi. Administrarea Ig specifice la bolnavi poate ameliora evoluția varicelei sau a zonei, mai ales la adulții supuși contactului infectant cu VVZ. În cazul în care infecția totuși apare, evoluția este benignă, subclinică.

Combaterea

Pentru aducerea sub control și lichidarea procesului epidemiologic, se vor realiza operațiunile specifice de anchetă epidemiologică, care vor furniza informațiile necesare pentru luarea măsurilor adecvate. Între acestea amintim: *depistarea bolnavilor* și *declararea* lor numerică, *izolarea* la domiciliu sau în spital (în special a celor cu forme complicate de boală) timp de 9 zile de la debutul infecției sau după 7 zile de la apariția exantemului și după formarea crustelor; *suspecții* vor fi supravegheați zilnic, epidemiologic și clinic (termometrizare, examen general), până la precizarea diagnosticului; măsuri suplimentare vor fi aplicate în cazul persoanelor încadrate în grupul cu risc crescut de complicații postinfecțioase (Tabelul IV); *contacții*, copii receptivi, vor fi izolați timp de 21 de zile din momentul contaminării posibile; dacă data contactului a fost stabilită, copiii vor fi izolați începând cu ziua a 11-a până în a 21-a zi de incubație; instituirea *carantinei*; în situația apariției în colectivitățile de copii a unui caz de varicelă, copiii vor fi supuși zilnic unui triaj epidemiologic riguros timp de 21 de zile; copiii și adulții care au prezentat varicelă în antecedente nu vor fi izolați; protecția contacților cu *imunoglobuline* standard este recomandată la copiii de vârstă mică (0-2 ani), care prezintă un status imunitar deficitar din cauze variate (carență nutrițională, boli infecțioase acute sau cronice, agamaglobulinemie, leucemie) în primele 1-3 zile de la contact; pentru o protecție eficientă se preferă administrarea imunoglobulinelor specifice antivaricelă zoster în doză unică de 0,3 ml/kgc (minimum 2 ml – maximum 10 ml) până la maximum 4 zile de la contactul infectant; *decontaminarea continuă* va fi realizată prin spălarea și fierberea obiectelor utilizate de bolnav și ventilația periodică a încăperii, iar terminal se vor folosi metode naturale și mecanice și se vor iniția *acțiuni educaționale* pentru populație și de *instrucție* a personalului medical, pentru reducerea riscului de diseminare a virusului infecției și limitarea numărului cazurilor apărute sau a complicațiilor.

Tabelul IV

Persoanele cu risc crescut de a dezvolta o evoluție severă și complicații postinfecțioase și care necesită supraveghere specială pentru evitarea unui contact posibil infectant (după M. Podani – 29)

Persoane cu deficit imun congenital
Persoane cu deficit imun celular dobândit (leucemii, limfoame, HIV/SIDA, boli de sistem etc.)
Boli sub terapie imunosupresoare
Persoane > 20 de ani
Gravide
Prematuri
Nou-născuți cu risc de expunere la infecția cu VVZ cu 5 zile anterior nașterii sau imediat după naștere
Granulopenici (prin risc de suprainfecție)

Bibliografie

1. Arvin A.M.: Varicella-zoster virus; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1996, 9, 3, 361-381.
2. Arvin A.M.: Varicella-zoster virus: overview and clinical manifestations; *Seminars, Dermatology*, 1996, 15, 2, 4-7.
3. Bhattarakosal P., Chantarahul S., Pittayatlukhin K.: Prevalence of anti-varicella zoster IgG antibody in undergraduate students; *Asian Pacif. J. Allergy Immunolog.*, 1996, 14, 2, 129-134.
4. Bovill B., Bannister B.: Review of 26 years hospital admissions for chickenpox in North London; *J. Infect.*, 1998, 36, S1, 17-23.
5. Brody M.B., Mayer D.: Varicella-zoster virus infection. The complex prevention – treatment picture; *Postgraduate Med.*, 1997, 102, 1, 187-190.
6. Drăgan M.: *Actualităţi în bolile infecţioase*; Ed. Viaţa Medicală Românească, 1998, 20-28.
7. Enders G., Miller E., Cradock-Watson J. *et al.*: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective stady of 1739 cases; *Lancet*, 1994, 343, 1548-1551.
8. Erlich K.S.: Management of herpes simplex and varicella-zoster infections; *West. J. Med.*, 1997, 166, 3, 211-215.
9. Ferson M.J., Bell S.SM., Robertson P.W.: Determination and importante of varicella immune status of nursing staff in a children's hospital; *J. Hosp. Infect.*, 1990, 15, 347-351.
10. Fillet A.M., Lebon P.: Virus de la varicelle et du Zona, *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*; F. Denis (coord.); Ed. John Libbey Eurotext, Paris, 1999, 252-270.
11. Garweg J., Bohnke M.: Varicella-zoster virus is strongly associated with atypical necrotizing herpetic retinopathies; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24, 4, 603-608.
12. Gil A., Gonzales A., Dal-Re R., Ortega S.P. *et al.*: Prevalence of antibodies against varicella-zoster, herpes simplex (type 1 and 2) hepatitis B viruses among Spanish adolescents; *J. Infect.*, 1998, 36, 1, 53-57.
13. Glantz J.C., Mushlin A.I.: Cost-effectiveness of routine antenatal varicella screening; *Obst. Gynecol.*, 1998, 91, 4, 519-528.
14. Hammerschlang M.R., Gershon A.A., Sleinbergs P.: Herpes zoster in an adult recipient of line attenuated varicella vaccine; *J. Infect. Dis.*, 1989, 160, 535-537.
15. Inocencion G., Loebstein R., Lalkin A. *et al.*: Managing exposure to chickenpox during pregnancy. New program; *Canad. Famil. Physic.*, 1998, 44, 745-747.
16. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*; Ed. Polirom, Iaşi, 1995.
17. Kind C., Duc G.: Prenatal and perinatal infections-problems for the practicing pediatrician: group B streptococci, varicella, toxoplasmosis; *J. Suisse. Med.*, 1996, 126, 264-176.
18. Kubejinje E.P., Belagavi C.S., Desai S.: Ethnic differences in the severity of varicella in adults in northern Saudi Arabia; *East Afric. Med. J.*, 1997, 74, 11, 727-728.
19. Kustermann A., Zoppini C., Tassis B. *et al.*: Prenatal diagnosis of congenital varicella infection; *Prenat. Diag.*, 1996, 16, 1, 71-74.
20. Lecuru F., Bernard J.P., Parrat S. *et al.*: Infection par le virus de la varicelle pendant la grossesse; *Rev. Prat.*, 1995, 45, 1601-1606.
21. Lie T.A., Black S.B., Takabashi H. *et al.*: Varicella serology among school age children with a negative or uncertain history of chickenpox; *Ped. Infect. Dis. J.*, 1998, 17, 2, 120-125.
22. Mandelbrat L.: Vertical transmission of viral infections; *Curr. Opin. Obst. Gynecol.*, 1998, 10, 2, 123-128.
23. Meyers J.D.: Congenital varicella intern infants; *J. Infect. Dis.*, 1974, 129, 215-217.
24. Mihalache D., Azoicăi D.: *Herpesvirusuri*; Ed. Cantes, Iaşi, 2000.
25. de Ottero J., Surinach J.M., Ribera E. *et al.*: Neurologic manifestations of varicella herpes zoster infection; *Infect. Microbiol. Clin.*, 1995, 13, 1, 6-11.
26. Paul J.E., Mauskopf J.A., Bell L.: Cost-consequence models for varicella-zoster virus infections; *Pharmacotherapy*, 1995, 15, 49-58.
27. Pastuszak A., Levy M., Schick B. *et al.*: Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy; *N. Eng. J.Med.*, 1994, 330, 901-905.
28. Plotkin S.A.: Vaccines for varicella-zoster virus and cytomegalovirus: recent progress; *Science*, 1994, 365, 1383-1385.
29. Podani M.: Varicela şi herpesul zoster. În *Boli infecţioase*, sub red. Mircea Chiotan, Ed. Shik, 1998, vol. II, 66-91.
30. Salion P.: Les vaccins vivants; *Rev. Prat.*, 1995, 45, 1492-1496.
31. Shlyakhov E.: *Epidémiologie pratique*; Ed. Fondation Marcel Mérieux, 1985.
32. Stover B.H., Bratcher D.F.: Varicella-zoster virus: infection, control and prevention; *Am. J. Infect. Control*, 1998, 26, 3, 369-381.
33. Tarlov M.J., Walters S.: Chickenpox in childhood. A review prepared for the UK Advisory Group on chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection; *J. Infect.*, 1998, 36, S1, 39-47.
34. Voiculescu M. Gh.: Varicela. În *Boli infecţioase*; vol II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 123-133.
35. Vugia D.J., Peterson C.L., Meyers H.B. *et al.*: Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in southern California; *Pediatr. Infect. Dis.*, 1996, 15, 147-150.
36. Warton M.: The epidemiology of varicella-zoster virus infections; *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, 1996, 10, 3, 571-581.
37. Weber D.J., Rutala W.A., Hamilton H.: Prevention and control of varicella zoster infections in health care facilities; *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 1996, 17, 10-15.
38. Whitby R.J.: Infections à virus varicelle-zorea. În *Principes de Médecine Interne*; Harrison T.R. (coord.), Flammarion, Ed. XII, Paris, 1995, 686-689.

39. Wreghitt T.G., Whipp J., Redpath C. *et al.*: An analysis of infection control of varicella-zoster virus infections in Addenbrooke's Hospital Cambridge over a 5 year period, 1987-1992; *Epidemiol. Infect.*, 1996, 117, 1, 165-171.
40. Zanetti G., Glauser N.P.: Immunothérapie dans les maladies infectieuses; *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, Paris, 1993.
41. *** Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices; *MMWR*, 1996, 45, RR-11.
42. *** Varicella-related deaths among adults – Unites States; *MMWR*, 1997, 46, 409-412.
43. *** Prise en charge des infections à VZV; *Lettre Infect.*, 1998, 13, 8, 392-398.

Herpes zoster

Date generale

Herpes Zoster este boala infecţioasă şi contagioasă determinată de reactivarea unei infecţii latente cu virusul varicelo-zosterian (VZ) şi care se manifestă ca o dermită acută, cu evoluţie autolimitantă şi delimitare metamerică, cu risc de generalizare secundară şi asocieri cu manifestări nevirotice, în condiţii de depresie imună. Prezenţa bolii Herpes Zoster (HZ) a fost citată de Plinius, fiind deci cunoscută încă din Antichitate. În Evul Mediu a fost denumită „focul sacru" (*ignis sacer*), iar relaţia cu varicela a fost semnalată de către von Bokay şi von Baensprung care, în 1862, pe baza necropsiilor, confirmă ipoteza implicării nervilor şi ganglionilor senzoriali dorsali în manifestările HZ. În 1925, Kunchatitz, şi, în 1932, Brungsgaard, utilizând conţinutul vezicular de la bolnavii cu HZ, au produs varicela la copiii receptivi, întărind ipoteza unicităţii etiologice. HZ are o incidenţă redusă în populaţia generală, atingând valori maxime de 0,5-1% la vârstnici (60-80 ani), fapt explicat prin caracteristicile mecanismului patogenic al virusului (10). Frecvenţa bolii creşte cu vârsta, cu un nivel estimat de 1,4/100 persoane/an, iar aceste cifre sunt de 5 ori mai crescute la persoanele cu imunodepresie. O tendinţă de creştere a incidenţei HZ în populaţie este de aşteptat ca urmare a ridicării duratei medii a vieţii şi a folosirii medicamentelor imunosupresive.

Agentul etiologic

Virusul VZ este dermo- şi neurotrop, dar poate afecta şi viscerele. Pătrunderea acestuia pe cale respiratorie sau conjunctivală este urmată de multiplicarea într-un loc nedefinit ce induce viremia primară sau secundară, care favorizează însămânţarea diferitelor organe şi ţesuturi, unde provoacă leziuni VZ are un tropism deosebit pentru tegumente, ale cărei leziuni sunt consecinţa unei viremii intermitente.

Infecţia iniţială la o persoană lipsită de imunitate cauzează varicela, urmată după 4 zile de la ultimul puseu al exantemului de un răspuns imun umoral şi care previne reinfecţia, dar nu şi recurenţa (4, 5). VZ are tendinţa de a persista intracelular, în ganglionii senzitivi ai nervilor cranieni şi spinali, fără a mai genera manifestări clinice (2). Activarea virusului latent produce herpes zoster. Activarea sau recurenţa nu se însoţesc de viremie, dar pacientul este contagios prin conţinutul leziunilor elementare ale exantemului. Factorii care menţin fenomenul nu sunt cunoscuţi, dar este demonstrat faptul că HZ apare mai frecvent la persoanele cu imunitate compromisă şi la cei în vârstă (9). Arvin (1) a constatat scăderea răspunsului blastogenic faţă de virusul VZ (VVZ) înaintea apariţiei HZ. Probabil latenţa este menţinută prin celulele imunocompetente circulante sau echivalenţii lor locali care modulează sinteza virală în celulele conţinătoare de virus latent. De asemenea, s-a emis ipoteza că oligonucleotidele primare din celulele ganglionare deţin informaţia replicării VVZ, iar gena 29 are funcţia de a amplifica acest mecanism de reactivare. Contagiozitatea în HZ este deja confirmată şi se consideră că existenţa unui bolnav cu HZ poate duce la declanşarea unei epidemii de varicelă la receptivii pentru infecţia cu VVZ. Această formă de reactivare a infecţiei latente nu apare în epidemii, fiind frecvent semnalată la adulţi, vârstnici şi la persoane cu deficit imun celular congenital sau dobândit (limfoame, leucemii, boli de sistem, HIV/SIDA); terapie imunosupresoare (neoplazici, cu transplant, în special cu grefă de măduvă osoasă); taraţi printr-un fond de imunosupresie indus de diabet zaharat, insuficienţă renală cronică, granulopenie (10). La copii este consemnată în rare cazuri (5%), mai ales la cei din grupuri cu risc pentru infecţia cu VVZ.

Semne clinice de recunoaştere

Durata *incubaţiei* nu se cunoaşte, fiind vorba despre o reactivare a unui virus latent, dar poate fi de 5-7 zile dacă urmează unui factor declanşator, cum ar fi traumatismul. *Invazia* are un debut cu manifestări care durează câteva zile, cum ar fi: febră, astenie, cefalee (1/3 din cazuri); durere radiculară intensă, ca o arsură sau înţepătură pe traiectul unde va apare exantemul; durerea se asociază cu hiperestezie şi adenopatie regională. *Perioada de stare* este marcată, în forma tipică comună, de prezenţa unui exantem veziculos ce apare după 48-72 ore de la instalarea durerii, care este distribuită pe o arie cutanată inervată de nervii aparţinând unei rădăcini sau unui grup de rădăcini nervoase senzitive (distribuţie radiculară). Exantemul veziculos este frecvent unilateral, pe dermatomul toracic sau lombar. Veziculele confluează adesea sub formă de bule. La subiecţii normali acesta durează 3-5 zile în cadrul perioadei de evoluţie pe durata a 10-15 zile, dar revenirea la normal a pielii va necesita 30 de zile. În general, exantemul se însoţeşte de simptome neurologice constante, intense şi persistente, iar durerea durează săptămâni sau luni, în special la persoanele în vârstă, la care poate provoca şi

tulburări psihice, se însoţeşte de hiperestezie sau hipoestezie, tulburări vegetative (vasomotorii şi secretorii) sau trofice (căderea părului, depigmentare).

Dacă leziunile produse de VVZ se propagă la celulele coarnelor anterioare, pot să apară semne motorii (paralizii, pareze, ptoza pleoapei, paralizie de facial, de trunchi şi membre). Interesarea meningiană asimptomatică este frecventă, exprimată prin modificări uşoare ale LCR-ului (celularitate de zeci sau peste o sută de elemente/mm^3, constând din mononucleare şi proteinorahie crescută). Evoluţia herpesului zoster durează 2-4 săptămâni, fiind marcată prin vindecarea leziunilor cutanate, dar nevralgia postzosteriană poate persista săptămâni sau luni, în funcţie de vârsta pacientului.

Manifestările clinice pot avea anumite particularităţi şi în funcţie de localizarea infecţiei: HZ *toracic*, interesând nivelul rădăcinii nervoase senzitive toracale, cu o frecvenţă de 50% dintre cazuri; *cervical (*cervico-occipital şi cervico-brahial); *al membrelor şi visceral* (când apar simptome gastrointestinale; *genito-urinare* – spasme dureroase, pareza vezicală, revărsări peritoneale) şi *al nervilor cranieni*, îndeosebi la nivelul nervului trigemen, cu localizare pe ramura oftalmică (10%), afectând una din cele 3 ramuri ale acestuia (frontal, lacrimal, nazal). În cazul interesării ramului nazal extern, este posibilă şi afectarea corneei (cheratită şi uveită), a cărei vindecare poate fi urmată de sechele vizuale majore, prin fibroză şi vascularizarea structurilor oculare, iridociclită, glaucom secundar, cheratită dendritică. Pierderea vederii poate rezulta din afectarea stromală periferică şi centrală (8). Afectarea ramurilor maxilar şi mandibular se traduce prin leziuni intra-orale pe palat, fosa tonsilară, planşeul bucal şi limbă.

O formă particulară a HZ este sindromul Ramsay-Hunt, când reactivarea infecţiei are loc în ganglionul geniculat al nervului senzitiv intermediar a lui Wrisberg (perechea VII bis), constând din dureri şi prezenţa de vezicule în conductul auditiv extern şi pe membrana timpanului, pierderea gustului în 2/3 anterioare ale limbii şi paralizie facială ipsilaterală (12). Între manifestările asociate sunt semnalate nevrita acută şi nevralgia postherpetică tardivă, cu o frecvenţă de 25-50% la bolnavii peste 50 de ani, cu durată care poate depăşi o lună. Uneori apar şi tulburări vestibulare.

O formă mai rară semnalată este HZ *sine herpet*, fără exantem veziculos, dar cu dureri nevralgice, care poate fi diagnosticat prin evaluarea dinamică a creşterii titrului anticorpilor. HZ la imunocompromişi poate evolua grav sub formă generalizată, uneori cu aspect necrotico-hemoragic, iar la pacienţii cu boli maligne limfoproliferative infecţia poate determina manifestări pulmonare, hepatice, pancreatice şi meningoencefalitice. În cazul bolnavilor cu SIDA, HZ este tot mai frecvent şi poate fi considerat ca *marker de prognostic al progresiunii bolii* şi inclus între infecţiile oportuniste alături de meningita criptococozică, herpesul simplex diseminat şi progresiv, candidoza orofaringiană (2). O entitate relativ recent constituită este *herpesul zoster cronic*, care apare în special la bolnavii cu SIDA, prezentând leziuni noi, fără vindecarea celor preexistente, urmare a apariţiei tulpinilor de VVZ rezistente la aciclovir (6).

În evoluţia HZ pot fi semnalate, cu o frecvenţă redusă, pneumonia, laringo-traheita, colicile şi parezele intestinale, sindromul pseudo-oclusiv, hematemeza, pareza sau paralizia de oculomotor în zona oftalmică, angeita carotidiană cu hemiplegie controlaterală în zona oftalmică, mielita, encefalita. Ca principală complicaţie neurologică este semnalată algia postzosteriană. Se apreciază că, din totalul bolnavilor peste 50 de ani, 30-50% rămân cu durere persistentă timp de peste 3 luni, iar 20-30%, un an.

Prevenţia

Este realizată prin metode comune celor utilizate în cazul varicelei, confirmând în mod suplimentar etiologia unică a celor două forme clinice de boală produse de VVZ (3).

Bibliografie

1. Arvin A.M., Pollard R.B., Rasmussen L.E.: Celular and hormonal immunity in the pathogenesis of recurrent herpes viral infections in patients with lymphoma; *J. Clin. Invest.*, 1980, 65, 869-872.
2. Dueland A.N.: Latency and reactivation of varicella zoster virus infections; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1996, 100, 45-50.
3. Gershon A.: Varicella-zoster virus: prospects for control; *Adv. Pediatr. Infect. Dis.*, 1995, 10, 93-124.
4. Harper D.R., Gilbert R.L., Jeffries D.J.: Molecular biology of varicella-zoster virus. A review prepared for the UK Advisory Group on chickenpox; *J. Infect.*, 1998, 36, S1, 1-10.
5. Hawrami K., Hart I.J., Pereira F. *et al.*: Molecular epidemiology of varicella-zoster virus in East London England between 1971-1995; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 11, 2807-2809.
6. Kaplan A.: *The herpesviruses*; Ed. Academic Press, 1973.
7. Mainka C., Fuss B., Geiger SH. *et al.*: Characterization of viremia at different stages of varicella-zoster virus infection; *J. Med. Virol.*, 1998, 56, 1, 91-98.
8. Mandel G., Douglas G., Bennett J.: *Infectious diseases*; ediţia a II-a, New York, Edinburgh, Londra, Melbourne, 1988, 952-960.
9. Miller L.H., Brunell P.A.: Zoster reinfection or activation of latent virus?; *Am. J. Med.*, 1970, 49, 480-484.
10. Podani M.: Varicela şi herpes zoster. În: *Boli infecţioase*, sub red. Mircea Chiotan, vol II, Ed. Shik, 1998, 66-80.
11. Voiculescu M.Gh. : Herpes zoster. În: *Boli infecţioase*, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 134-140.
12. *** Infection à herpès – Virus varicelle – zona. În: *APPIT*, E. Pilly (coord.), Montmorency, 2M2 Ed., 1997, 338-341.

Herpes simplex

Date generale

Virusul herpetic simplex 1 şi 2 determină, prin mecanismul de persistenţă şi latenţă, manifestări clinice variate, de la forme localizate la cele generalizate, cu un grad mare de disconfort şi invaliditate. Termenul de herpes este atribuit de Greek şi semnifică modul „târâtor" în apariţia şi manifestarea clinică a leziunii. Hipocrat a realizat descrierea herpesului labial, iar Astruc, medic la curtea Franţei, în secolul al XVIII-lea, pe cel genital. Natura infecţioasă a bolii a fost demonstrată, în primele două decade ale secolului XX, de Löwenstein şi Gruter, care au indus cheratita herpetică la şoarece, inoculând secreţie de la o leziune labială. A urmat perioada diagnosticului virusologic şi serologic, studiile de biologie moleculară (Roizman – 1979, Schaffer – 1981), elucidarea mecanismului de latenţă şi recurenţă (Bastian – 1972; Baringer – 1973; Stevens – 1975; Openshaw – 1981), precum şi eficienţa terapiei antivirale (Hirsch – 1983) (17).

Studiile seroepidemiologice au demonstrat faptul că infecţiile cu virusul herpes simplex (VHS) au o distribuţie mondială. Majoritatea determinanţilor antigenici declanşează un răspuns imun umoral comun celor două tipuri de VHS, ceea ce face dificilă detectarea anticorpilor VHS2 la persoanele care au avut o infecţie anterioară cu VHS1 şi în mod similar pentru anticorpii VHS1 la infectaţii cu VHS2 în antecedente. Testele serologice care utilizează antigenele virale complete în reacţiile: de fixare a complementului, de neutralizare, de imunofluorescenţă indirectă (IFA), hemaglutinare pasivă (HA), radio immunoassay (RIA) şi cele enzimatice tip ELISA, nu s-au dovedit suficiente pentru identificarea persoanelor infectate prin unul sau ambele tipuri de virus.

Recent (8), au fost perfecţionate testele serologice care identifică anticorpii faţă de epitopii specifici ai proteinelor de suprafaţă pentru fiecare subtip de VHS. În acest mod poate fi diferenţiat, într-o manieră fiabilă, răspunsul imun prin anticorpi anti-VHS1 şi VHS2 şi demonstrarea existenţei anticorpilor produşi faţă de epitopii specifici subgrupului glicoproteinei G a VHS1 (gG1) şi VHS2 (gG2).

Receptivitatea cea mai crescută pentru infecţia cu VHS1 este prezentă la persoanele tinere, comparativ cu cea determinată de VHS2. Mai mult de 90% dintre adulţi au anticorpi anti-VHS1 în cea de a patra decadă a vieţii (3). În ţările cu o populaţie defavorizată socioeconomic, cei mai mulţi indivizi vor trece prin infecţia cu VHS1 până la vârsta de 30 de ani. Anticorpii anti-VHS2 sunt mai dificil de depistat înaintea perioadei pubertare, iar prevalenţa acestora este corelată cu comportamentul sexual al indivizilor.

Studiile seroepidemiologice au subliniat faptul că, în întreaga lume, există tendinţa creşterii numărului de purtători de VHS, de amplificare a prevalenţei infecţiei cu VHS2 în populaţia generală din ţările subdezvoltate şi la categoriile defavorizate socioeconomic sau cu risc, mai ales pentru bolile transmise sexual (BTS). Totodată, aceasta se asociază cu creşterea numărului cazurilor de infecţie herpetică la nou-născut (26).

Pentru VHS1, prevalenţa estimată la nivel mondial este de 80%, cu valori superioare în ţările în curs de dezvoltare din continentul african (Zair, Rwanda, Senegal), Asia (China, Taiwan), Costa Rica, Jamaica şi Haiti (4, 26). În Europa, această prevalenţă crescută este întâlnită numai în Spania (60-80%), iar în America – la populaţiile defavorizate socioeconomic (negrii din statele din nord, populaţia care trăieşte în condiţii de promiscuitate şi de igienă precară).

Chiar dacă în mod clasic VHS1 este localizat preponderent în zonele anatomice superioare ale corpului, în prezent, ca urmare a schimbărilor petrecute în comportamentul sexual uman, s-a semnalat, din ce în ce mai frecvent, prezenţa acestui tip de virus herpetic la nivel genital. Astfel, unele studii raportează prevalenţa VHS1 cu localizare genitală de 40% (18), dar cu o tendinţă de recidivă mult mai redusă decât infecţia cu VHS2. Primo-infecţia cu VHS1, frecvent asimptomatică (90% dintre cazuri), poate prezenta un tablou clinic particular în condiţiile unor deficienţe în apărarea imunitară sau de mediu, determinate în principal de promiscuitate (14). Starea de purtător la nivelul mucoasei bucale, permanentă sau intermitentă, ca urmare a intervenţiei unor factori declanşanţi (ulceraţii sau alte leziuni) este apreciată după unele studii a fi prezentă la 3,6-7,4% dintre infectaţii cu VHS1. La persoanele cu imunodeficienţe, recrudescenţa infecţiei herpetice la nivelul leziunilor mucoasei bucale este întâlnită, în 80% dintre cazuri, dintre care 43,3% în afebrilitate (22). În Franţa, o anchetă realizată la gravide a relevat o prevalenţă a VHS1 mai mică de 70%, semnificativ mai redusă decât în alte zone ale lumii. Totodată, se estimează că cel puţin 9 milioane de persoane prezintă anual un episod infecţios de herpes labial. Numărul recurenţelor acestei infecţii este diferit, de la 2,4 pe an (22 milioane de indivizi cu herpes labial/an), până la 6 pusee (650.000 pacienţi anual) (5). Portajul şi riscul de contaminare sunt mult mai crescute decât cele care pot fi apreciate prin semnalarea formelor clinice sau recurenţelor, cunoscându-se faptul că numeroase cazuri evoluează asimptomatic, iar transmiterea prin salivă favorizează răspândirea crescută a infecţiei. În ceea ce priveşte localizarea oculară, determinată de VHS1 prin autoinoculare, aceasta este întâlnită anual în Franţa la aproximativ 60.000 de persoane (9).

Infecţia cu VHS2 are o prevalenţă crescută în lume, ca şi în cazul celei cu VHS1 (2, 26). În SUA, în perioada 1988-1994, seroprevalenţa VHS2, la persoanele de peste 12 ani, a fost estimată la 21,9%, corespunzând unui număr de 45 milioane de infectaţi (25,6% femei; 17,8% bărbaţi; 45,9% negri şi 17,6% albi) (6). La adolescenţii de 12-22 ani, 12% dintre cei investigaţi au prezentat titruri crescute pentru VHS2, afro-americanii fiind într-un număr mai crescut faţă de caucazieni (20). Nivelurile înalte de răspândire a bolii sunt semnalate în ţările sărace, în rândul persoanelor defavorizate social

Tabelul I
Prevalența infecției cu VHS2 în diverse zone ale lumii (2)

Zona geografică/studii	Prevalența infecției VHS2 (%)
SPANIA (1985-1986)	
gravide	9,7
femei cu BTS	22,4
bărbați cu BTS	12,8
homosexuali	21,6
ITALIA (1985-1986)	
gravide	8,4
SUEDIA	
femei (1972)	0,4
aceleaşi loturi de femei (1976)	1,3
aceleaşi loturi de femei (1986)	22
gravide (1983-1986)	27,9
cazuri cu BTS asociate (1985-1986)	30,9
ISLANDA	
gravide	18,8
ȚĂRILE DE JOS	
homosexuali	50,9
FRANȚA	
gravide (1985)	17,3
bărbați (1984)	15,9
ATLANTA – gravide de rasă neagră selecționate din cazurile spitalizate în Spitalul Municipal (1984-1985)	53,4
BALTIMORE	
bolnavi cu BTS (1986-1987)	56,8
SAN FRANCISCO	
homosexuali (1985-1986)	83,1
SIDNEY (1984-1985)	
gravide	14,1
bolnavi cu BTS	40,6
TOKYO (1988)	
gravide	6,7
prostituate	78,6
bolnavi cu BTS	23,1
homosexuali	24,2
ZAIR (1985)	
adulți	40,8
RWANDA (1985)	
adulți din zone rurale	33,3
adulți spitalizați	51,3
DAKAR (1985)	
pacienți din servicii de chirurgie;	20,1
prostituate	95,7

sau care fac parte din anumite grupuri cu risc pentru boală: prostituate, homosexuali, eterosexuali cu BTS asociate (Tabelul I).

Cele mai multe studii epidemiologice (26) au relevat existența unei corelații dintre prevalența crescută a infecției cu VHS2 şi vârsta primelor raporturi sexuale, numărul partenerilor sexuali, rasa (exemplu, în SUA, populația de rasă neagră este mult mai afectată); vârsta, prostituția, tipul sexualității (homosexualii cu multipli parteneri sunt mai expuşi infecției), asocierea infecției HIV. În Amsterdam (27), s-a evidențiat o prevalență a seropozitivității, pentru VHS2, la 32,3%, dintre care 3% prezentau leziuni clinic evolutive de herpes genital şi 8% au relatat episoade acute în antecedente.

S-a stabilit o puternică asociere între prezența anticorpilor anti-VHS2 şi caracteristicile comportamentului sexual respectiv: homosexualitatea, creşterea numărului de ani de activitate sexuală, a numărului de parteneri, a infecțiilor gonococice şi a contactelor sexuale anale. Prevalența infecției cu VHS2 la subiecții de până la 40 de ani din Japonia (8) a fost crescută la prostituate (80%) şi într-un procent mai redus la cei cu BTS (23%). În SUA (30) s-a relevat că 23% dintre eterosexuali aveau titruri crescute pentru infecția cu VHS2. La numai 1/3 dintre aceştia a fost semnalată boala în antecedente. O proporție de 63% dintre seropozitivi erau femei afro-americane, iar 27% – femei albe, comparativ cu un procent mai redus de bărbați (40%, respectiv 12%). La sexul masculin, s-a remarcat o semnificație statistică în cazul prezenței a 10 sau a mai mulți parteneri sexuali, iar la femeile afro-americane, un element de predicție pentru infecția herpetică a fost reprezentat de practica sexuală orală. În populația generală din SUA, anticorpii anti-VHS2 sunt semnalați la 40% dintre indivizi. La gravide, prevalența acestora este raportată la 20-30% dintre persoanele investigate,

chiar dacă numai la 10% sunt depistate prin anamneză şi examen clinic, leziuni genitale caracteristice. În Franţa, studiile puţin numeroase în această direcţie au evidenţiat o progresie de 70% a numărului anual de diagnostice de infecţie herpetică cu localizare genitală (VHS1 şi VHS2), iar prevalenţa purtătorilor de VHS2, în procent mai crescut la gravide (17,3%), comparativ cu persoanele de sex masculin (15,9%). Numărul recurenţelor anuale întâlnite la fiecare pacient este de aproximativ 3.

Un studiu efectuat în Africa relevă o prevalenţă a anticorpilor anti-VHS2 de 42,9% la pacienţii diagnosticaţi cu BTS. Dacă tinerii bărbaţi erau posesori de anticorpi în proporţie de 8,7% la vârste mai înaintate, prevalenţa acestora a înregistrat o creştere de 61,5%. Tinerele femei sub vârsta de 20 de ani aveau titruri semnificativ crescute faţă de bărbaţii tineri (55,6%) şi asociate pozitiv cu prevalenţa infecţiei HIV (15). La copiii din Brisansk (Ucraina), ca urmare a accidentului nuclear de la Cernobîl, frecvenţa manifestărilor clinice a diferitelor forme de infecţie herpetică sistemică sau localizată (encefalită) a fost crescută atât la copii, cât şi la adulţi (13). La bolnavii cu leucemie acută sau la cei cu artrită reumatoidă aflaţi sub tratament imunosupresor, rata infecţiei cu VHS1 şi VHS2 manifestate la nivelul mucoasei bucale sau cu alte localizări este estimată la 8% (19).

Primo-infecţia herpetică genitală cu VHS2 este asimptomatică în 75-80% din cazuri, cu atât mai mult cu cât există deja titruri crescute de anticorpi anti-VHS1. Prezenţa anticorpilor anti-VHS2 poate determina o protecţie încrucişată cu VHS1, fapt ce a fost constatat la persoanele cu relaţii sexuale la vârste tinere, înainte de a fi expuse la contaminarea cu VHS1 (19). Recurenţele genitale sunt mai frecvente în cazul VHS2 (60%) faţă de VHS1 (14%), spre deosebire de localizările orofaringiene, determinate preponderent de tipul 1 (21). Herpesul genital este considerat deosebit de contagios, din cauza indicelui crescut de portaj, iar eliminarea virusului este cu atât mai frecventă cu cât primo-infecţia a fost de dată mai recentă.

Din pricina particularităţilor legate de localizarea VHS2, prevalenţa infecţiei la nou-născut este în creştere, simultan cu evoluţia formei clinice de herpes genital la mamă. Se estimează că riscul de herpes neonatal este cuprins între 1 şi 5 cazuri la 100.000 de sarcini, el variind în funcţie de factorii care cresc riscul acestei boli la adulţii tineri. În SUA, anual, 1.500-2.200 de copii sunt diagnosticaţi cu herpes neonatal.

Mortalitatea prin infecţie a scăzut în mod evident, ca urmare a strategiilor de terapie antivirală. Decesele prin herpesul nou-născutului, cu localizare la nivelul sistemului nervos central, s-au diminuat în ultimii ani la 15%, persistând în procente ridicate, de 57%, formele diseminate (11, 12).

Agentul etiologic

Virusul herpes simplex (VHS) aparţine familiei *Herpesviridae*, care cuprinde 50 membri, din care 8 sunt recunoscuţi în prezent a fi patogeni pentru om. Aceştia fac parte din subfamilia *Alphaherpesvirinae*, împreună cu virusul varicelo-zosterian, şi se găsesc sub două tipuri antigenice – HSV1 şi HSV2 – ce diferă între ele prin repartiţia topografică a infecţiei pe care o generează (SV1: cefalic – herpes oral, ocular şi encefalitele herpetice ale adultului; HSV2: genital, anal, neonatal).

VHS are un genom cu structură ADN, o greutate moleculară de 100 milioane de daltoni, codat pentru 50 de proteine virale. Asamblarea genomului şi proteinelor capsidei, care îl protejează, se realizează în interiorul nucleului celular. Membrana nucleară burjonează, iar virusul părăseşte nucleul celulei gazdă, dobândind un înveliş superficial, suplu şi fragil, denumit *peplos*. Acesta conţine glicoproteine virale care prezintă fie o specificitate comună celor două tipuri de VHS (proteina gD), fie o specificitate proprie fiecăruia (VHS1 şi VHS2 – proteina gG) (9).

Biologic, tipurile antigenice 1 şi 2 prezintă aspecte citopatice diferite, în variate culturi tisulare şi pe embrionul de pui, cât şi în inoculările pe şoarece (tipul 2 este mai neurotrop). Există şi deosebiri morfologice între cele două tipuri, decelabile prin microscopie electronică (28). La mecanismele de apărare nespecifică sau specifică (umorală/celulară) a organismului uman, virusul reacţionează prin: multiplicare rapidă responsabilă de infecţia acută; localizarea în zonele periferice (piele, căi aeriene superioare, pulmon, tub digestiv), ceea ce favorizează diseminarea rapidă şi crearea riscului de epidemie; penetrarea intracelulară care se sustrage mijloacelor de apărare imunitară ale gazdei, determinând şi cantonarea în organele profunde cu risc de infecţie cronică; eludarea mijloacelor de apărare specifice printr-un „mimetism molecular", ceea ce îi face de nerecunoscut de către anticorpii specifici, latenţa prin care virusul se poate reactiva în unele circumstanţe generând recurenţe.

Din cauza complexităţii structurii şi mecanismelor imunopatologice generate de infecţia cu virusurile herpetice 1 şi 2, vaccinurile existente sunt încă incomplet imunizante, ceea ce limitează utilizarea lor în practică.

În mediul extern, VHS este rezistent la frig şi uscăciune, însă prezintă sensibilitate la temperaturi ridicate. Decontaminarea poate fi eficientă prin utilizarea căldurii sau a unor produse chimice antiseptice. Faţă de diversele chimioterapice, VHS este sensibil la idoxiuridină (IDU) şi mai ales vidarabină, aciclovir (de 160 ori mai activ decât vidarabina) şi interferonul α, care are însă o acţiune antivirală mai redusă. Cele două tipuri ale VHS au tropism diferit pentru anumite structuri ale organismului, ceea ce influenţează şi particularităţile de patogenitate şi epidemiologice ale infecţiei; nu prezintă gazdă extraumană şi induce starea de latenţă prin faptul că, în urma infecţiei primare, urmată de imunitate umorală, virusul nu este eliminat din organism. El persistă intracelular în variate ţesuturi şi preponderent în ganglionii trigeminali sau senzitivi paravertebrali. Reactivarea şi apariţia formelor clinice de boală pot fi declanşate de variate circumstanţe care contribuie la diminuarea rezistenţei organismului (traumatisme, frig, depresie, menarha, boli febrile etc.), perturbând echilibrul virus-gazdă chiar în prezenţa anticorpilor specifici circulanţi.

Procesul epidemiologic

Sursa de virus este reprezentată de omul bolnav sau purtător. Bolnavul este contagios din momentul apariţiei primelor semne prodromale (subfebrilitate, ascensiune termică importantă, anorexie etc.). Durata de contagiozitate maximă poate fi în medie de 2-4 zile la

persoanele imunocompetente, dar poate dura mai mult de o lună în cazul unei imunosupresii importante (la subiecții HIV pozitiv, aceasta poate marca trecerea în stadiul de SIDA). În caz de primo-infecție, după penetrarea la nivelul unei leziuni cutaneo-mucoase, virusul se multiplică activ, fără ca această fază să fie însoțită de o reacție imunitară specifică. Contagiozitatea poate dura 10-15 zile, timp în care pot apărea leziuni noi. Mecanismele de apărare specifice încep să se organizeze și, astfel, să oprească evoluția virusului.

Virusul este cantonat în ganglionii nervoşi senzitivi, care corespund teritoriului cutanat sau de mucoasă afectat. Reactivările asimptomatice sau recurențele cele mai precoce și intense sunt la un interval scurt de la primo-infecție. La persoanele aparent sănătoase, la care nu există semne clinice specifice de manifestare a infecției, punerea în evidență a agentului patogen se poate realiza din prelevate de lichid oral, secreții cervico-vaginale sau de la suprafața pielii ori mucoasei. Perioadele asimptomatice cu excreție de virus prezintă o contagiozitate care durează timp de 1-5 zile și sunt mai frecvente la persoanele cu o primo-infecție recentă. Cea mai importantă problemă a acestor episoade „invizibile" este de natură epidemiologică, deoarece, cu toate măsurile de supraveghere institute, ele determină creșterea prevalenței cazurilor depistate tardiv de herpes genital și consecutiv a celor de herpes neonatal.

Transmiterea virusului poate fi realizată *direct*, prin contactul cu leziunile herpetice (Tabelul II). Lichidul vezicular al unui element specific labial, digital sau genital poate să contamineze un alt individ și să pătrundă în organismul acestuia, printr-o breşă cutanată sau de mucoasă reprezentată de o soluție de continuitate. În mod particular, virusul poate fi proiectat în aer prin particulele septice eliminate de bolnav, ajungând să contamineze chiar mucoasa oculară a persoanelor din anturaj. Autoinocularea se poate produce prin apariția altor localizări cutanate, ca urmare a existenței veziculelor pe mucoasa bucală sau genitală. Este posibilă și contaminarea în urma unor practici profesionale (herpes digital la chirurgi, stomatologi, infirmiere). Infecția herpetică cu VHS2, singular sau în asociere cu VHS1, este considerată o boală cu potențial de transmitere sexuală.

Mertz subliniază existența mai multor posibilități de transmitere a VHS la partenerii sexuali indemni: prin contact cu leziunile erozive sau ulcerate, dar necunoscute a fi produse în urma infecției herpetice (riscul este maxim prin încărcătură virală importantă); contactul cu un partener cu infecție herpetică în antecedente, dar fără leziuni decelabile în momentul transmiterii; contactul cu un purtător sănătos (22, 23).

Din pricina diferențelor de educație, igienă și a comportamentului sexual, transmiterea VHS în aceste circumstanțe poate fi prin autoinoculare (virus herpetic tip 1 oro-facial transportat prin intermediul degetelor la nivelul regiunii genitale sau anale) și prin raport sexual oro-genital sau genito-genital.

Transmiterea verticală, de la mamă la făt, se produce în mod esențial prin contactul direct al tegumentului nou-născutului cu secrețiile genitale contaminate sau cu lichidul vezicular din leziunile herpetice, iar penetrarea virală poate fi intermediată prin fragilitatea epidermei sugarului. În cazul în care mama prezintă o primo-infecție, riscul herpesului neonatal ca urmare a contactului copilului cu elementele veziculare este de 50-75%, iar în contextul recurențelor materne, de până la 2-5%. Excreția asimptomatică, deci imprevizibilă pentru examinator, determină ca probabilitatea de

Tabelul II
Modul de transmitere a virusului herpes simplex de la sursă la o persoană receptivă (19)

Modul de transmitere	Calea de transmitere	VHS1 cel mai frecvent	VHS2 cel mai frecvent
DIRECT interuman	vezicule: contact direct	oro-facial oro-genital oro-digital (stomatolog)	genito-genital genito-oral genito-digital genito-anal
auto-inoculare	particule de lichid oral	ocular facial genital cutanat (dermatoze preexistente)	
	secreții genitale		genito-genital genito-oral genito-digital genito-anal
	degete contaminate	digito-bucal (stomatologie) digito-cutanat (nosocomial) digito-genital digito-cutanat digito-ocular	digito-bucal digito-cutanat digito-bucal digito-cutanat digito-ocular
INDIRECT obiecte contaminate	durata rezistenței virusului → câteva zile	lenjerie, obiecte pentru igienizare, batiste, pahare.	lenjerie, mănuși, perii

apariţie a infecţiei la copil să fie de 1/1000 (dacă antecedentele de herpes matern sau patern sunt cunoscute) sau 1/10.000 (în absenţa bolii în antecedentele adulţilor). Totodată, în această ultimă situaţie, 2/3 dintre cazurile de herpes rămân nedepistate şi deci măsurile prevenţionale pot fi instituite cu întârziere. Naşterea prin cezariană nu exclude contaminarea copilului, care se poate produce ca urmare a întârzierii intervenţiei cu cel mult 4 ore în condiţiile ruperii premature a membranelor. În perioada *post partum*, în lipsa măsurilor de protecţie, nou-născutul poate contracta infecţia de la mamă sau chiar de la personalul medical şi de îngrijire purtător de virus (contact digito-cutanat, oro-facial, particule de lichid oral). Pasajul transplacentar de virus este încă o supoziţie controversată, unii autori atribuind un rol important herpes virusului în producerea unor embriopatii (corioretinită, hidrocefalie).

Un studiu efectuat în Danemarca, în perioada 1977-1991, a relevat faptul că, la 962.298 de naşteri din 136 cazuri posibile de herpes neonatal, numai 30 (22%) au fost confirmate (7). Incidenţa acestor cazuri a crescut progresiv de la $2{,}36^{0}/_{0000}$ la $4{,}56^{0}/_{0000}$ de nou-născuţi în perioada 1977-1984, respectiv 1984-1991. Prevalenţa herpesului matern a fost de 10% pentru formele recurente în momentul naşterii, de 10% a primo-infecţiei şi 17% a formelor clinice simptomatice cu localizarea virusului la nivelul mucoasei bucale. La copil, manifestările de herpes cutanat au fost semnalate în 30% dintre cazuri, 13% cu localizare la nivelul sistemului nervos central şi 60% sub formă de boală sistemică. Mortalitatea s-a înregistrat într-un procent de 13%, iar 20% au prezentat sechele neurologice grave. În SUA, Kohl (25) raportează, în ultimii ani, o creştere a incidenţei herpesului genital şi a bolii nou-născutului. Riscul contaminării este apreciat de 1-3% în formele recurente ale bolii la mamă şi de 30-50% în cazul primo-infecţiei.

Transmiterea indirectă. Contaminarea prin contactul cu obiectele contaminate (lenjerie, obiecte de igienă) este practic puţin posibilă, datorită rezistenţei reduse a virusului la condiţiile de mediu. Totuşi, Lonigo (16) aduce argumente în acest sens, demonstrând că VHS poate să-şi păstreze capacitatea de virulenţă, chiar după o perioadă lungă de timp de la contaminarea obiectelor cu suprafaţă netedă, a mănuşilor de examinare a toaletelor şi chiar a compreselor sau lenjeriei.

Receptivitatea la infecţia cu VHS1 şi VHS2 este generală. Existenţa imunodeficienţei face ca manifestările bolii (primo-infecţie sau recurenţă) să îmbrace aspecte diferite, trecând de la forma latentă, cronică, la cea de diseminare. Imunitatea celulară are un rol major în controlul multiplicării virale (bariera anatomică cutaneo-mucoasă, sistemul complement, macrofagele sau alte celule fagocitare). În cazul reducerii capacităţii de apărare specifică, se pot produce leziuni şi pot apărea recurenţele ca urmare a reactivării virusului la nivelul ganglionilor senzitivi afectaţi. Riscul recurenţelor herpetice este estimat la 80% la persoanele cu imunodepresie (de exemplu, la bolnavii cu grefă de măduvă osoasă) (24). La persoanele cu infecţie HIV, modificarea formelor clinice, în contextul recurenţelor de infecţie herpetică, reprezintă unul dintre criteriile majore de diagnostic ale bolii SIDA. Alte situaţii de imunosupresie sunt reprezentate de cele determinate de graviditate, vârsta de nou-născut sau dermatoza de tipul eczemei constituţionale, eritrodermia congenitală, epidermoliza buloasă, boala Darier, penfigusul, limfoamele, leucemiile, neoplaziile etc.

Dacă în cazul gazdelor imunocompromise este posibilă modificarea clinică a primo-infecţiei şi diseminarea la nivelul tegumentului, sistemului nervos central sau sistemic, la persoanele imunocompetente seropozitive pentru VHS se realizează forme de boală asimptomatică, fapt explicat prin existenţa imunităţii indusă prin fenomene similare „autovaccinării". În acest mod, un individ purtător de anticorpi anti-VHS1 nu va prezenta nici o simptomatologie, chiar în situaţia în care vine în contact cu o tulpină de VHS2. Dacă apărarea nespecifică este depăşită, intervine apărarea specifică ce intră în acţiune după aproximativ 2 săptămâni de la contaminare. Anticorpii produşi de limfocitul B intervin diferenţiat, în funcţie de etapele de evoluţie ale bolii. Imunoglobulinele M (IgM) apar în procesul imun în a VI-VII-a zi de boală şi dispar primele. Imunoglobulinele G, mai specifice şi cu rol cert în apărare la titruri protectoare, înlocuiesc IgM începând cu a XV-a zi de boală şi persistă timp îndelungat. Acest Ig au rol de interceptare a antigenului viral, la care se adaugă şi mecanismele de apărare specifică generate de linia limfocitară T. Concluziile observaţiilor anterioare se referă la necesitatea vaccinării, chimioprofilaxiei şi a intervenţiei prin cezariană, în cazurile de herpes la gravidele aflate în ultimul trimestru de sarcină (34 săptămâni) pentru reducerea riscului de apariţie a bolii la nou-născut.

Manifestarea procesului epidemiologic în infecţiile cu virusurile herpetice tip 1 şi 2 este aparentă, predominant sporadică, dar în realitate este endemică şi poate apărea tot timpul anului. Valoarea prevalenţei acestora este diferită, după zona geografică şi caracteristicile individuale sau generale, socioeconomice ale diferitelor grupuri populaţionale.

Semne clinice de recunoaştere

Manifestările clinice în infecţia cu VHS1 şi VHS2 sunt diverse, ele fiind corelate cu diagnosticul în funcţie de statusul imunologic al gazdei (infecţie primară sau recidivantă), de tipul de virus, vârsta bolnavului şi localizarea anatomică a infecţiei (25).

Primo-infecţia cu VHS1. *Gingivostomatita acută*, afectează copiii de 1-4 ani; se caracterizează prin disfagie, care împiedică alimentarea; ulceraţii difuze la nivelul mucoasei jugale, gingivale, palatine, amigdaliene şi uneori la nivelul buzelor sau mentonului; febră 30^{o}C şi adenopatie sub-angulo-maxilară; suprainfecţia leziunilor de la nivelul buzelor; evoluţia spre vindecare spontană în 15 zile. *Cheratita herpetică* (sau cheratita primitivă a copilului) se evidenţiază prin ulceraţie dendritică a corneei unilaterale, cu senzaţia de corp străin, fotofobie; eroziunea superficială în formă de hartă geografică; risc de suprainfecţie; ulceraţii profunde disciforme ale corneei, indolore, cu risc de opacizare corneeană definitivă; prezenţa de vezicule pupilare sau conjunctivale. *Encefalita herpetică*, la copilul şi adultul tânăr, realizează un tablou clinic tipic de encefalită acută necrozantă cu debut rapid (< 48 h), cu febră (40^{o}C), cefalee, tulburări de caracter şi de

memorie; în perioada de stare se instalează obnubilarea, coma, hemiplegia, iar evoluţia spontană gravă poate înregistra o letalitate de 80% dintre cazuri sau sechele grave. Meningita herpetică este frecventă la nou-născut şi sugar, de tip limfocitar, cu evoluţie benignă. *Alte manifestări clinice* care pot fi întâlnite includ panariţiul herpetic, angina herpetică, pustula varioliformă Kaposi-Juliusberg, caracterizată printr-un herpes difuz pe leziuni de eczemă la sugari, este extrem de gravă, cu risc de deshidratare, şoc, suprainfecţie, septicemie.

Primo-infecţia cu VHS2 se poate manifesta prin *herpesul genital* la femei, cu vulvită difuză, dureroasă, sub formă de bule sau zonă erozivă acoperită de false membrane; febră 38°C; alterarea stării generale; adenopatie inghinală; vindecare spontană în 15 zile; risc crescut de recurenţă. La bărbaţi, este interesat glandul, prepuţul, şanţul balano-prepuţial, uretra sau apare sub formă de anorectită la homosexuali. La fetiţe este frecventă vulvo-vaginita, mai des cu VHS1, care se produce prin autocontaminare cu lichid oral transportat prin intermediul degetelor. *Herpesul neonatal* este rezultat al contaminării pelvi-genitale de la mama infectată cu VHS2 şi care se prezintă clinic sub aspect de septicemie neonatală, cu exantem veziculos şi necrotic, difuz, hepatită necrozantă, hemoragie cutaneo-mucoasă difuză, cu trombopenie, pneumopatie interstiţială gravă; encefalilă, miocardită, enterocolită necrozantă, esofagită, cheratită. Frecvent, evoluţia este spre deces; la fel ca şi în cazul meningoencefalitei neonatale, care lasă la supravieţuitori sechele cerebrale. În cazul infecţiei înainte de 28 săptămâni, se pot înregistra avorturi, embriopatii şi fetopatii (microcefalie, microftalmie, cataractă, calcificări intracraniene, corioretinită, retard psihomotor).

Herpersul recurent are o perioadă prodromală cu durată de câteva ore, caracterizată prin senzaţia de arsură, durere, exantem macular, ulterior vezicular, cu lichid clar, vezicole grupate în buchete de 6-12 elemente, confluente, flictenulare, zone erozive ale mucoaselor, adenopatie satelită, temperatură normală sau crescută până la 38°C. La nivelul mucoaselor, veziculele, frecvent neevidenţiate, sunt înlocuite de mici zone erozive superficiale, bine delimitate de un lizereu roşu intens, acoperit de o peliculă gălbuie, care dispare fără sechele. Leziunile sunt localizate la nivelul feţei, în jurul gurii, narinelor, obrajilor, lobului urechii, al organelor genitale, cu vulvite la femei şi balanoprostatite la bărbaţi, iar pentru ambele sexe, cheratite cu risc de afectare a vederii pe timp lung.

Infecţia cu VHS la imunodeprimaţi. Pacienţii cu transplant de organe, limfom, corticoterapie, radioterapie, malnutriţie, HIV/SIDA, ataxie, telangiectazie, cu risc de atingere cutaneo-mucoasă difuză pot înregistra ulceraţii digestive, în special peri-anale şi de pneumopatie interstiţială.

Prevenţia

Măsurile generale de prevenţie se referă la informarea şi educaţia populaţiei generale sau ale grupurilor cu risc crescut în ceea ce priveşte transmiterea directă sau indirectă a virusului, cât şi stabilirea criteriilor generale de recunoaştere a diverselor etape clinice, cu variantele lor topografice sau lezionale. Purtătorii sănătoşi, în 0,5% dintre cazuri, pot disemina virusul; de aceea, pentru a evita contaminarea anturajului trebuie să respecte permanent regulile comune, cotidiene de igienă.

În prezent, prevenţia generală se limitează la protecţia mecanică, prin utilizarea prezervativului, renunţarea la metodele de contracepţie prin spermicide sau alte antiseptice locale, abstinenţa sexuală în perioada puseului acut.

La *cazurile cu primo-infecţie*, recomandările de respectare a regulilor de igienă şi de decontaminare sunt obligatorii, fără a fi omisă prevenţia adecvată cu aciclovir. În *situaţia herpesului recurent labial*, pentru evitarea contaminării persoanelor din anturaj, se va interzice bolnavului contactul direct cu nou-născuţii, copilul sub 1 an, indivizii imunosupresaţi; se va purta mască în situaţia în care trebuie să îngrijească astfel de persoane; va evita raporturile sexuale oro-genitale în perioada cu risc pentru excreţia virală (1-5 zile, în cazul recurenţilor; 11 zile în primo-infecţii; o durată mai mare la imunosupresaţi infectaţi cu VHS). Spre a se reduce riscul de sursă al *femeilor purtătoare de virus*, se vor efectua investigaţii pentru a cunoaşte: lipsa infecţiei în perioada graviditătii; existenţa unor titruri crescute de anticorpi anti-VHS protectoare pentru făt; evitarea manevrelor instrumentale cu ocazia naşterii, pentru reducerea posibilităţii producerii leziunilor tegumentare la copil; recomandarea cezarienei sau a asistenţei la naştere pe căi naturale, sub protecţie cu aciclovir; instituirea tratamentului antiviral intravenos, la nou-născutul la care sunt semnalate semne clinice sau serologice în urma contaminării. În *cazul cuplurilor la care femeia este seronegativă pentru VHS, iar partenerul purtător*, va fi recomandată protecţia cu prezervativ a actului sexual; evitarea contactului, în ultimele 2 luni de sarcină, dacă s-a produs fecundarea; supravegherea naşterii şi eventual cezariană, iar în cazul în care nu poate fi verificată serologia parturientei pentru VHS, va fi considerată *a priori* seropozitivă. *Examenul prenupţial* asociat *screening*-ului de depistare a anticorpilor anti-VHS la ambii parteneri este cel mai frecvent menţionat ca util pentru prevenţia diseminării VHS la adulţi şi evitarea apariţiei cazurilor de herpes neonatal, mai ales în anumite zone geografice la grupurile populaţionale cu risc crescut.

Prevenţia specială. Protecţia cu aciclovir sau un alt antiviral nu este sigură, deoarece nu se întrerupe multiplicarea virală. În ceea ce priveşte reducerea riscului de sursă al purtătorilor de virus prin utilizarea antiviralelor, este limitată, din pricina costului crescut, a posibilităţii apariţiei rezistenţei şi toxicităţii după o administrare de lungă durată. Totuşi, chimioprevenţia poate fi acceptată pentru persoanele imunodeprimate, pacienţii imunocopetenţi care prezintă 6 sau mai multe episoade recurente pe an, cu localizare la nivelul mucoasei labiale sau genitale. Administrarea de aciclovir reduce, în mod evident, numărul recurenţelor, dar, în unele cazuri, chiar în timpul administrării se pot semnala forme abortive de boală. Pentru evitarea recăderilor şi a anxietăţii pacienţilor faţă de un nou puseu acut, clinic manifest, sunt recomandate scheme de chimioprevenţie continuă (3).

Prevenţia specifică. *Vaccinurile* eficace anti-VHS nu sunt disponibile, iar utilizarea de preparate imunizante eterologe, cum ar fi vaccinul BCG sau antigripă, nu a dus la obţinerea rezultatelor scontate. Obstacolele semnalate în sinteza unor vaccinuri umane anti-VHS sunt numeroase (10): capacitatea virusului de a penetra în terminaţiile nervoase de la locul infecţiei, producerea manifestărilor recurente, frecvenţa formelor clinic inaparente; dificultatea măsurării prin markeri a imunităţii postvaccinale şi deci imposibilitatea aprecierii eficienţei vaccinului. Vaccinurile anti-VHS nu pot fi experimentate pe animale, deoarece infecţia primară, periferică la şoareci, iepuri sau cobai este urmată de invazia mortală a sistemului nervos central, ceea ce nu este similar cu fenomenul care poate să apară la om.

În decursul timpului au fost efectuate mai multe încercări pentru obţinerea unui preparat vaccinal cu eficienţă la om (1). *Vaccinurile cu virus omorât* au fost experimentate în anul 1919, dovedindu-se că animalele pot fi protejate faţă de infecţia primară. La om, aceste vaccinuri au fost utilizate mai ales pentru întreruperea recurenţelor, fără să se obţină însă rezultate favorabile în ceea ce priveşte prevenirea infecţiei primare. Efectele posibil oncogene şi teratogene ale acestor vaccinuri au stopat utilizarea lor populaţională. *Vaccinurile preparate din subunităţi virale* au fost obţinute în 1970-1980 şi folosesc antigene purificate şi concentrate, care au o capacitate imunogenă superioară şi un efect oncogen nul. De aceea, au fost utilizate după 1980 pentru prevenţia herpesului genital. Vaccinul induce atât imunizare primară, cât şi secundară, umorală şi celulară. Evaluarea eficienţei acestui tip de preparat a fost dificil de realizat din pricina structurii glicoproteice complexe. *Vaccinurile preparate din virusuri herpetice viu atenuate* sunt mai active şi mai ieftine. *Vaccinurile preparate din virusurile herpetice vii atenuate simiene sau mutanţi spontani ori induşi ai virusului **Herpes simplex*** sunt încă în stadiul de experimentare din pricina rezervelor manifestate faţă de stabilitatea lor genetică şi inocuitate. *Vaccinurile preparate din glicoproteine recombinante* se bazează pe faptul că glicoproteinele din anvelopa VZS induc un răspuns imun optim. Administrarea lor determină apariţia de anticorpi protectori faţă de herpesul genital produs de VHS2, reducând totodată incidenţa şi durata infecţiilor recurente ulterioare. *Vaccinurile preparate pe bază de antigene recombinante*, exprimând glicoproteina D sau B a VHS, inoculate la şoareci, au redus morbiditatea şi mortalitatea. Este în curs de experimentare un preparat din glicoproteina D2 a VHS2, aplicat pentru prevenţia transmiterii sexuale. *Vaccinurile recombinante polivalente* sunt mai active şi necesită un număr redus de administrări, evitându-se interferenţele cu imunitatea preexistentă. Vectorii utilizaţi pentru recombinare sunt virusurile *Vaccinia*, al gripei şi adenovirusurile. Recombinarea genetică a două tulpini (R 7017 şi R 7020) a determinat obţinerea unui preparat cu protecţie optimă faţă de VHS1 şi VHS2. *Vaccinurile preparate din peptide sintetice* determină o protecţie optimă la şoareci, produsul fiind încă în curs de experimentare. *Vaccinurile antiidiotip* se bazează pe rezultatele bune înregistrate în urma imunizării cu imunoglobuline antiidiotip. Concomitent cu producerea de anticorpi specifici se înregistrează şi o stimulare a imunităţii mediate celular.

În viitor, ca deziderat al protecţiei specifice în infecţia cu VHS, se urmăreşte obţinerea unui preparat vaccinal polivalent, puternic imunizant faţă de infecţia naturală şi cu efect pozitiv în încercarea de eliminare a virusului la poarta de intrare, înainte de trecerea în etapa de multiplicare şi migrare la nivelul terminaţiilor nervoase. Cu toate eforturile depuse pentru utilizarea diverselor metode eficiente de prevenţie, infecţia cu VHS continuă să fie prezentă la nivel populaţional, ca urmare a persistenţei eliminării virale, indiferent de forma de manifestare clinică sau a tratamentului cu aciclovir, cât şi a schimbărilor produse în comportamentul sexual al oamenilor.

Bibliografie

1. Ajjan N.: *La vaccination*; Ed. Inst. Mérieux, Lyon, France, 1985.
2. Christenson B., Bottinger M., Svensson A. *et al.*: A 15 years surveillance study antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 in cohort of young girls; *J. Infect. Dis.*, 1992, 25, 147-154.
3. Carey L.: Virus herpes simplex. În: *Principles of Internal Medicine*; ediţia a XII-a, Ed. McGraw-Hill Inc, SUA, 1995.
4. Contreras A., Falkler W.A., Enwonwu C.O. *et al.*: Human *Herpesviridae* in acute necrotizing ulcerative gingivitis in children in Nigeria; *Oral Microbiol. Immunol.*, 1997, 12, 5, 259-265.
5. Fallet C.H.: Herpès en France surtrois concerné; *MPL*, 1995, 2115, 74-76.
6. Fleming D.T., McQuillan G.M., Johnson R.E. *et al.*: Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1995; *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 16, 1105-1111.
7. Fonnest G., Fuente Founest I., Weber T.: Neonatal herpes in Denmark 1977-1991; *Acta Obst. Gynecol. Scand.*, 1997, 76, 4, 355-358.
8. Hashido M., Lee F.K.: The epidemiologic study of herpes simplex virus type 1 and 2 infection in Japan based on type-specific serological assays; *Epidemiol. Infect.*, 1998, 120, 2, 179-186.
9. Huraux J.M., Huraux-Rendu C., Blanchier H. *et al.*: Herpes simplex virus et grossesse. Mesures préventives. În: *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*, F. Denis (coord.), Ed. John Libbery Eurotext, Paris, 1999, 195-213.
10. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*, Ed. Polirom, Iaşi, 1995.
11. Jacobs R.F.: Neonatal herpes simplex virus infections; *Seminars in Perinatology*, 1998, 22, 1, 64-71.
12. Klapper P.E., Cleator G.M.: Herpes simplex virus; *Intervirol.*, 1997, 40, 2-3, 62-71.
13. Kolomiets A.G., Savitskaia T.V., Matveev V.A. *et al.*: An epidemiological study of herpetic viral infections in the Republic of Byelarus; *JMEI*, Moscova, 1997, 3, 24-29.
14. Kuzushima M.: Clinical manifestations of primary herpes simplex virus type 1 infection in a closed community; *Pediatrics*, 1991, 87, 2, 152-158.

15. Langeland N., Haarr L., Mhalu F.: Prevalence of HSV-2 antibodies among STD clinic patients in Tanzania; *International J. STD and AIDS*, 1998, 9, 2, 104-107.
16. Lonigo P.: La variation, l'intelligence des virus; *Science*, 1995, 193, 48-55.
17. Mandell G., Douglas G., Bennett J.: *Principles and practice of infectious diseases*; ediţia a II-a, New York, Edinburgh, Londra, Melbourne, 1988, 944-950.
18. Raguin G., Malkin J.E.: Genital herpes: epidemiology and pathophysiology update and new perspectives; *Ann.Med. Int.*, 1997, 148, 8, 530-533.
19. Ramel F.: *L'Herpès en 33 questions*. Ediţie ştiinţifică, L.C., Glaxo Wellcome, Paris, 1997.
20. Rosenthal S.L., Stanberry L.R., Biro F.M. *et al.*: Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 cytomegalovirus in adolescents; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24, 2, 135-139.
21. Sucato G., Wald A., Wakabayashi E. *et al.*: Evidence of latency and reactivation of both herpes simplex virus HSV-1 and HSV-2 in the genital region; *J. Infect. Dis.*, 1998, 177, 4, 1069-1072.
22. Mertz G.J., Coombs R.W., Asheley R. *et al.*: Transmission of genital herpes in complex with one symptomatic and one asymptomatic partner: a prospective study; *J. Infect. Dis.*, 1988, 157, 1169-1177.
23. Mertz G.J., Benedetti J., Langenberg A.: Risk factors of the sexual transmission of genital herpes; *Ann. Intern. Med.*, 1992, 116, 197-202.
24. Meyers J.D., Flornoy N., Thomas E.D. *et al.*: Infection with herpes simplex virus and cell mediated immunity after marrow transplant; *J. Infect. Dis.*, 1980, 142, 338-346.
25. Mihalache D., Azoicăi D.: Virusul herpes simplex. În: *Herpesvirusuri*; Ed. Cantes, Iaşi, 2000, 16-79.
26. Nahmias A.J., Lee F.K., Beckman-Nahmias S.: Seroepidemiological and sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1990, Suppl. 69, 19-36.
27. Van de Laar M.J., Tormorshuizen F. *et al.*: Prevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection: evaluation of behavioral risk factors; *Intern. J. Epidemiol.*, 1998, 27, 1, 127-132.
28. Voiculescu M. Gh.: Herpesul (Herpes simplex). În: *Boli infecţioase*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, vol.II, 112-123.
29. Vonau B., Low-Beer N., Barton S.E. *et al.*: Antenatal serum screening for genital herpes: a study of knowledge and atitudes of women at a central London hospital; *Brit. J. Obst. Gynaecol.*, 1997, 104, 3, 347-349.
30. Wald A., Koutsky L., Ashley R.L. *et al.*: Genital herpes in a primary care clinic. Demographie and sexual coreelates of herpes simplex type 2 infections; *Sex. Transm. Dis.*, 1997, 24, 3, 149-155.

Infecţii cu virusurile herpetice 6, 7 şi 8

Date generale

Infecţiile cu virusurile herpetice 6, 7 şi 8 (VH 6, 7, 8) sunt specifice omului, induc fenomenul de latenţă după primo-infecţie, prezintă un tropism salivar şi un ciclu infecţios de lungă durată (VH6, 7) sau limfotropism cu imortalizare şi transformare celulară VH8). Herpesvirusurile au fost descoperite în 1986 (VH6), 1989 (VH7) şi 1994 (VH8), dovedind capacitatea de a infecta limfocitele. VH6 a fost izolat din sângele a 6 pacienţi, cu afecţiuni limfoproliferative, dintre care 2 infectaţi HIV (1), iar VH 7 din limfocitele T CD4. Chang, descoperitorul virusului hepatitei C, prin tehnici de biologie moleculară, a identificat VH8, evidenţiind frecventa sa asociere cu unele tumori (35).

Studiile seroepidemiologice au demonstrat faptul că infecţia cu VH6 este răspândită în întreaga lume, iar în unele zone geografice, majoritatea populaţiei adulte (90%) prezenta markeri serologici care atestau trecerea prin boală, dar AcVH6 nu protejează faţă de infecţia cu VH7. Freitas *et al.* (14) raportează, pentru populaţia din nordul Braziliei, o seroprevalenţă medie de 90%, cu variaţii de la 75% la 100%, după vârsta şi sexul persoanelor incluse în *screening*. Diferenţele observate au fost explicate şi de particularităţile regionale, care au influenţat profilul serologic în populaţia generală, fiind dificilă o standardizare a acestora. Titrul anticorpilor anti-VH6 variază progresiv cu vârsta (2). În copilărie, nivelul acestora se diminuează treptat până la vârsta de 6 luni, iar ulterior se produce o nouă creştere, marcând momentul producerii primo-infecţiei. La vârsta de 4 ani, în cele mai numeroase cazuri prevalenţa este cea observată în perioada adultă, atestând faptul că primo-infecţia survine în mod incontestabil în perioada primei copilării. În studiile efectuate de Huang şi Kadakia (18), primo-infecţia cu VH6 este semnalată la 53,8% dintre cazuri la vârsta tânără, anterior celei cu VH7, care este întâlnită precoce doar la 15,4% dintre investigaţi. În acest context, VH6 este considerat un agent patogen major, mai ales la copii de 6-24 luni sau la gazdele imunocompromise (24). La 26 de persoane cu transplant de măduvă, izolarea VH6 din sângele periferic a fost posibilă la 46,2% dintre pacienţi. ADN-ul viral a fost identificat în lichidul oral în proporţie de 0,42% înainte şi de 63,2% după intervenţie, iar prevalenţa culturilor pozitive a crescut semnificativ la persoanele cu statusul imunitar deficitar, ca în cazul receptorilor de grefă medulară (p=0,007) (15).

Virusul herpetic 7 (VH7) a fost detectat în sângele periferic al populaţiei sănătoase în proporţie de 85%. Cu toate caracteristicile de răspândire ubicvitară, cunoştinţele despre epidemiologia bolii sunt limitate şi incomplete. Infecţia primară este semnalată mai târziu faţă de cea cu VH6, respectiv la vârsta de 3 ani şi ulterior în perioada copilăriei (8). Rata cumulativă a titrurilor crescute a anticorpilor anti-VH7, raportată într-un studiu longitudinal efectuat pe un lot de copii de peste 6 luni, a

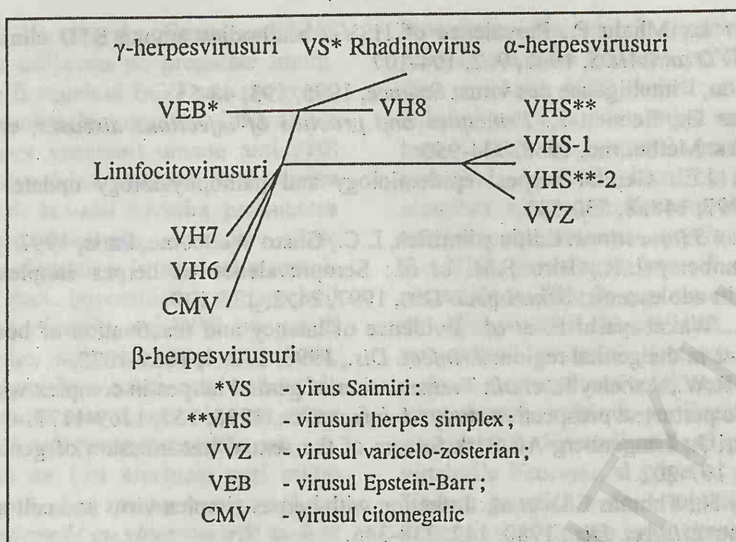


Fig.1. *Arborele filogenetic al herpes virusurilor umane (după Saimiri – 37).*

fost diferită la vârsta de 1 an (28,8%), 2 ani (67,3%), 3 ani (73,1%), 4 ani (78,8%), 5 ani (82,7%) şi 6 ani (86,5%) (11). Faţă de infecţia cu VH6, titrurile anticorpilor anti-VH7 sunt semnificativ variabile după zona geografică (13). Dozarea anticorpilor faţă de antigenul latent al VH8 sugerează faptul că 1-4% din populaţia adultă, aparent sănătoasă, este contaminată (9). Rata înaltă a prevalenţei bolii poate fi apreciată prin nivelul anticorpilor produşi la replicări nedefinite ale antigenului litic (4). Majoritatea pacienţilor cu BK şi 90% dintre bărbaţii homosexuali HIV infectaţi au niveluri crescute ale anticorpilor faţă de antigenul litic, pentru ca, la adulţii normali, seropozitivitatea să fie de 25%. Prevalenţa virusului în populaţia generală este ridicată, acesta fiind ubicvitar, iar homosexualii, prostituatele, hemofilicii sunt considerate grupuri cu risc major. În România, un studiu efectuat de Apetrei *et al.* a evidenţiat că prevalenţa VH8 la donatorii de sânge, provenind din variate regiuni ale ţării, a fost în medie de 2%. Datele sugerează faptul că virusul nu se transmite pe cale parenterală. Copiii HIV infectaţi, a căror rată a infecţiilor cu virusurile hepatitelor B şi C este înaltă, prezintă niveluri neglijabile ale VH8, în mod asemănător cu pacienţii dializaţi, primitori a numeroase transfuzii (9).

Agentul patogen

Virusurile herpetice 6 şi 7 sunt clasate în subfamilia β-*Herpesviridae*, alături de citomegalovirus, iar VH8 în α-*Herpesviridae*, împreună cu herpes virusul Saimiri şi Epstein-Barr (Fig.1).

Totodată, varianta A a fost mai frecvent semnalată la persoanele diagnosticate cu sarcom Kaposi, spre deosebire de B, prezentă la populaţia generală. VH7 cultivă exclusiv în LT CD4+, astfel încât celulele CD19 sunt practic receptorul virusului.

In vivo, VH8 este regăsit în LT CD19, monocite, celulele endoteliale vasculare şi fuziforme din tumora Kaposi, posedă tropism pentru LB, ca şi VEB, dar este replicarea lui greu de obţinut în culturile *in vitro*. Chang a identificat VH8 în sângele persoanelor cu boală Kaposi, atât în celulele tumorale, cât şi în limfocitele B. În celulele tumorale Kaposi au fost descrişi doi ARN mesageri majori, care au fost identificaţi şi în liniile cronic infectate cu VH8. Este în curs de a fi demonstrată coexistenţa unei infecţii active şi respectiv latente în aceeaşi leziune din cursul bolii Kaposi (BK). Sensibilitatea la antivirale a VH8 nu a putut fi studiată în laborator, din cauza dificultăţilor de multiplicare a virusului în culturi celulare. Deşi datele clinice şi experimentale sunt reduse, se poate totuşi aprecia existenţa sensibilităţii VH8 la foscarnet sau ganciclovir şi rezistenţa la aciclovir. Mecanismul de replicare a celor 3 tipuri de virusuri herpetice este încă puţin cunoscut. Este însă cert că, în timpul infecţiei litice, există o expresie cinetică a trei clase de gene.

Procesul epidemiologic

Transmiterea VH6 în perioada primei copilării rămâne controversată. Tulpinile de virus din anturajul familial al copilului, provenind şi de la persoanele adulte, pot constitui o cauză a reactivărilor. Contaminarea şi recontaminarea pot fi realizate prin sânge, secreţii orofaringiene (15) sau/şi laptele matern. În Japonia, 95% dintre mamele purtătoare pot transmite virusul prin secreţia lactată la 9,0% până la 93,6% dintre copiii alimentaţi natural (25). A fost raportat un caz de transmitere verticală, intrauterină, dar frecvenţa infecţiilor congenitale, ca urmare a reactivării virale în timpul graviditătii, rămâne să fie demonstrată prin studiile ulterioare, seroepidemiologice (5, 30). Transmiterea prin transplant de organe sau transfuzie de sânge rămâne încă incertă (3, 44).

În cazul VH7, acesta poate fi diseminat în proporţie de 60-80% prin lichidul oral al persoanelor contaminate, fiind identificat, totodată, şi la nivelul mucoasei cervicale a căilor genitale feminine (2). Caracteristicile de receptivitate ale populaţiei generale sau ale eventualelor grupuri cu risc sunt controversate încă. Este cert faptul că reactivitatea serologică pentru VH6 nu previne infecţia cu VH7 (10). Faţă de VH6 şi VH7, unde seropozitivitatea este mai frecvent semnalată, înainte de pubertate, în cazul VH8 acesta este întâlnit, mai ales, la adulţi, ceea ce subliniază faptul că transmiterea se poate realiza cel mai frecvent pe cale sexuală. În mod particular, prevalenţa bolii este redusă la femei, comparativ cu bărbaţii homosexuali şi bisexuali HIV pozitiv (26).

VH8 a fost detectat în lichidul oral, iar prezența lui în alte secreții ale organismului și în lichidul seminal rămâne încă să fie demonstrată. Howard *et al.* (4) a evidențiat VH8 în 25% din prelevatele de spermă provenite de la homosexuali HIV pozitivi și absența acestuia într-un eșantion martor de persoane HIV negative. Similar, Lin (26), a raportat că la 91% din produsele de spermă a homosexualilor HIV pozitiv, a fost evidențiat prezența VH8 prin metoda PCR, comparativ cu numai 23% la persoanele HIV negative.

Alte moduri de transmitere sunt mai puțin probabile, argumentele fiind reduse în cazul contaminării prin lichidul oral (32) sau prin sânge și derivatele sale. Blackbourn (9) a incriminat riscul posttransfuzional de contaminare cu VH8 în urma infectării limfocitelor CD19, utilizând un eșantion de sânge provenit de la un donator american.

Seroprevalența VH8 este deosebit de redusă sau chiar nulă în populația generală americană sau europeană, spre deosebire de grupurile cu risc: seropozitivii HIV, hemofilicii sau transfuzații. La aceștia din urmă, titrurile sunt reduse, dar nu absente. Un caz particular îl reprezintă prevalența crescută a titrurilor de anticorpi anti-VH8 în populația generală ugandeză, explicabilă prin răspândirea de tip endemic a formelor de BK în Africa Centrală și Orientală subsahariană (31).

Demersurile efectuate până în prezent pentru cunoașterea epidemiologiei infecțiilor cu VH8 au fost intensificate, în ultimii ani, datorită complexității aspectelor legate de prevalența diverselor entități clinice în care este implicat acesta, seroprevalența markerilor de infectivitate, modul de transmitere, particularitățile geografice și istorie naturală a bolii.

Izolat și cuantificat prin metode de amplificare genică (PCR), în diferite țesuturi umane, VH8 a fost găsit la pacienții cu BK, indiferent de forma sa (asociat sau nu cu boala SIDA), cu limfoame caracterizate printr-un tip histologic particular (Body Cavity Based Lymphomas-BCBL, recent denumite Primary Effusion Lympomas – PEL), alte maladii ale țesutului limfoid (boala Castleman – BC) și chiar în țesuturile sănătoase (mononucleare sangvine, ganglioni limfatici, spermă, piele, limfocite B) (21, 38, 40).

Extinderea observațiilor prin demonstrarea prezenței genomului de VH8 au relevat faptul că acesta poate fi regăsit în diversele forme de BK: tip *clasic* (manifestat sporadic în regiunile mediteraneene, la subiecții vârstnici); *endemic* (în populațiile africane, cu prevalență crescută la toate grupurile de vârstă) și *asociat cu infecția HIV* (preponderent întâlnit la homosexuali și la subiecții imunosupresați, prin transplant sau indus medicamentos) (32).

Depistarea VH8 în țesuturile sănătoase ale pacienților cu BK și în celulele mononucleare din sângele periferic a deschis perspectiva considerării acestuia ca marker epidemiologic predictiv pentru instalarea bolii (22, 23). Astfel, într-un studiu efectuat în Islanda (1955-1979) și Insulele Faröe (1974-1995), rata standardizată a infecției cu VH8 în BK la persoanele neinfectate HIV a fost diferită: de la 0,4-0,6$^0/_{0000}$ loc./an la bărbați și 0,3-0,5$^0/_{0000}$ loc./an la populația feminină (17). Totodată, s-a constatat că incidența infecției este crescută în populațiile cu risc pentru BK reprezentate de bărbații homosexuali, pacienții cu imunosupresie și la populația din zonele endemice pentru această maladie. În populațiile africane, cu forme endemice de BK, VH8 a fost prezent la 49% dintre investigați (24 din 49 probe de țesut), iar într-o cohortă europeană, prevalența acestora s-a ridicat la 90% (16 din 18 probe) (23). La femei, BK este mai rar întâlnită decât la bărbați, contaminarea acestora fiind explicată prin transmiterea sexuală a virusului (20). Într-un studiu epidemiologic transversal, efectuat în San Francisco, seroprevalența pentru VH8 la pacienții HIV pozitivi a fost de 30-35%, în cazul bărbaților (homo- sau bisexuali), iar la sexul feminin, aceasta a fost evident mai scăzută, la 4,0%. Diferența este explicată prin prevalența scăzută a BK la femei, față de bărbați (15, 21, 23).

Studiile epidemiologice efectuate în diferite zone geografice (1) au remarcat următoarele: faptul că anticorpii anti-VH8 sunt prezenți la 94-100% dintre persoanele cu BK; la persoanele HIV pozitive, homosexuali, indemni față de BK, prevalența virusului herpetic 8 este de 30%, pe când la subiecții HIV negativi, dar afectați de o boală cu transmitere sexuală, VH8 este prezent în 19% dintre cazuri; la donatorii de sânge HIV negativi, sero-prevalența VH8 a fost întâlnită la < 5%.

Profilul serologic al infecției cu VH8 pare să fie al unei boli cu transmitere sexuală (BTS), cu distribuție restrânsă în populația generală, comparativ cu aspectele epidemiologice realizate de infecția cu herpes virus 2. Această caracteristică este valabilă mai ales pentru țările occidentale. Asocierea dintre VH8 și alte maladii a fost cercetată mai ales în cazul limfoamelor difuze ale seroaselor, care au determinat recent și redefinirea acestor tumori sub denumirea de PEL. O particularitate semnalată la aceste tumori în care VH8 a fost cert demonstrată este apariția lor la pacienții HIV infectați sau asocierea lor cu o infecție determinată de alt herpesvirus, respectiv virusul Epstein-Barr (EBV).

Într-o altă maladie a țesutului limfoid, respectiv boala Castleman (BC), la rândul său întâlnită la pacienți cu BK și în asociere cu infecția HIV, VH8 a fost prezent la 100% dintre cazuri, față de 40% la cei în stadiul SIDA, fără însă a fi diagnosticați cu BC. Relația dintre BK, VH8 și imunosupresie a fost studiată atât în cazul persoanelor HIV pozitive, dar și la cei care deprimarea statusului imunitar a fost cauzată de un transplant.

La pacienții în stadiul de SIDA și BK, confirmarea serologică de infecție cu VH8 a fost obținută la 100% din cazuri, 75% la cei HIV pozitivi și 6,7% la cei dublu contaminați (HIV și VH8), fără simptome specifice de BK (7). Pentru persoanele cu BK și care au primit un transplant, prevalența VH8 a fost de 96,4% (27/28), iar la cei care nu s-au constituit ca receptori de organ, aceasta a fost de numai 25% (1/4) (4).

Semne clinice de recunoaștere

VH6 este agentul etiologic responsabil pentru producerea exantemului subit la sugar (denumit și a VI-a maladie sau rozeola infantilă) (6, 36). După o incubație de 5-15 zile, asimptomatică, se produce instalarea bruscă a febrei (40°C), cu o durată de 3-5 zile. O dată cu normalizarea valorii termice, apare un exantem macular sau maculo-papular, cu elemente de 2-3 mm diametru la nivelul gâtului, trunchiului, feselor, cu o durată de 24-48 h și care dispare spontan. Se pot asocia și congestia faringiană, adenopatia cervicală și sensibilitatea otică, iar în cursul acceselor febrile pot să apară convulsiile. Tabloul hematologic este dominat de leucopenie

moderată şi limfocitoză importantă (75-90%), care se normalizează în 7-8 zile (46).

Evoluţia este benignă, fără sechele. S-au semnalat totuşi cazuri asociate cu hepatita acută şi sindrom mononucleozic, care pot apărea ca manifestare a primo-infecţiei herpetice; encefalomielita demielinizantă fulminantă; eritroblastopenia tranzitorie posibilă la copilul de 3 luni-4 ani şi marcată prin anemie, reticulopenie şi reducerea precursorilor eritrocitari medulari; nevrita optică şi scleroza multiplă a căror etiologie este mixtă, prin participarea mai multor virusuri herpetice (VEB, CMV, VH7, VHS 1, 2); sindromul de oboseală cronică, care rămâne încă în domeniul controverselor (12, 19, 39, 45).

VH7, la imunosupresaţi, este capabil de a infecta LT CD4, fiind incriminat ca un co-factor de graviditate în boala SIDA. Ca virus limfotrop, VH7 poate produce exantemul subit, manifestare principală a unei primo-infecţii, similară cu cea semnalată în cazul VH6 (43). Instalarea bolii cu VH7 apare la vârste mai mari, iar implicarea acestui tip de virus este de aproximativ 1% (41, 42).

VH8 a fost în mod cert asociat cu BK în mod special la imunodeprimaţi şi a fost găsit şi la persoanele diagnosticate cu limfom non-Hodgkinian, limfoame cu celule B survenite în cursul bolii SIDA, în BC multicentrică, modificările limfoproliferative atipice generatoare de o hiperplazie limfoidă generalizată. Recent, infecţia cu VH8 a fost asociată bolii Kahler, prin localizarea virusului la nivelul celulelor transformante.

Prevenţia şi combaterea

Persistenţa incertitudinilor cu privire la caracteristicile virologice, patogenice şi epidemiologice ale infecţiilor cu virusurile herpetice nou descoperite (VH6, VH7, VH8) constituie o barieră şi în stabilirea strategiilor preventionale de combatere şi tratament.

Bibliografie

1. Ablashi D.V., Agut H., Bernemau Z.: Human herpesvirus 6 strain groups-A nomenclature; *Arch. Virol.*, 1993, 129, 1-4.
2. Agut H., Guétard D., Collandre H. *et al.*: Concomitant infection by human herpesvirus 6, HTLV1 and HIV2; *Lancet*, 1988, I, 712.
3. Agut H.: Puzzles concerning the pathogenicity of human herpesvirus 6; *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 203-204.
4. Agut H., Dupin N., Calvez V. *et al.*: L'herpèsvirus human 8; *Méd. Mal. Infect.*, 1997, 27, 568-573.
5. Aubin J.T., Poirel L., Agut H. *et al.*: Intrauterine transmission of human herpesvirus 6; *Lancet*, 1992, 340, 482-346.
6. APPIT: Infections à Herpès virus. În: *APPIT, Maladies infectieuses*, E. Pilly (coord.), Montmorency, 2M2 Ed., 1997, 335-346.
7. Bashoff C., Wnitby D., Hatzioannout F.: Caposi's sarcoma associated herpesvirus in HIV-negative Kaposi's sarcoma; *Lancet*, 1995, 345, 1043-1044.
8. Black J.B., Burns D.A., Goldsmith C.S. *et al.*: Biologic properties of human herpesvirus 7 strain SB; *Virus Research*, 1997, 52, 1, 25-41.
9. Blackbourn D.J., Ambroziak J., Lenette E. *et al.*: Infectious human herpesvirus 8 in a healthy North American blood donor; *Lancet*, 1997, 349, 9052, 609-611.
10. Bovenzi P., Mirandola P., Secchiera P.: Human herpesvirus 6 (variant A) in Kaposi's sarcoma; *Lancet*, 1993, 341, 1288-1289.
11. Brit W.J.: Betaherpesviruses; cytomegalovirus, human herpes viruses 6 and 7. În: *Microbiology and microbial infections*; Collier L., Balawe A., Lussman M. (coord.), ediţia a IX-a, vol.1, Topley and Wilson's, *Virology*, 1998, 340-351.
12. Buchwald D., Chency P.R., Peterson D.I.: A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disordes and active human herpesvirus type 6 infection; *Ann. Intern. Med.*, 1992, 116, 103-113.
13. Duncan A.C., June M.I., Peter I.K.: Prevalence of antibody to human herpesvirus 7 by age; *J. Infect. Dis.*, 1993, 168, 231-232.
14. Freitas R.B., Linhares A.C.: Prevalence of human herpesvirus 6 antibody in the population of Belem Para, northern Brazil; *Trop. Med. Hyg.*, 1997, 91, 5, 538-540.
15. Gautheret-Dejean A., Aubin J.T., Poirel L. *et al.*: Detection of human *Betaherpesviridae* in saliva and urine from immunocompromised and immunocompetent subjects; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 6, 1600-1603.
16. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. *et al.*: Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 1, 132-137.
17. Hjalgrim H., Tulinius H., Dalberg J. *et al.*: High incidence of classical Kaposi's sarcoma in Ireland and the Faröe Islands; *Brit. J. Cancer*, 1998, 88, 8, 1190-1193.
18. Huang L.M., See C.Y., LiuM.Y. *et al.*: Primary infections of human herpesvirus-7 and herpesvirus-6: comparative, longitudinal study up to 6 years of age; *Acta Pediatrica*, 1997, 86, 6, 604-608.
19. Jee S.H., Long C.E., Schnabel K.C. *et al.*: Risk of recurrent seizures after a primary human herpesvirus 6 – induced febrile seizure; *Ped. Infect. Dis. J.*, 1998, 17, 1, 43-48.
20. Just Sarobe M., Ribera Pibernat M., Lopez M.P.: Clasical Kaposi sarcoma of aggressive course; *Rev. Clin. Espan.*, 1998, 198, 2, 95-98.
21. Kedes D.H., Ganem D., Ameli N. *et al.*: The prevalence of serum antibody to human herpesvirus 8 among HIV-seropozitive and high-risk HIV-seronegative women; *JAMA*, 1997, 277, 6, 478-481.
22. Kennedy M.M., Lucas S.B., Russell R.: HHV8 and female Kaposi's sarcoma; *J. Pathol.*, 1997, 183, 4, 447-452.

23. Kennedy M.M., Lucas S.B., Jones R.R. *et al.*: HHV 8 and Kaposi's sarcoma: a time cohort study; *Mal. Pathol.*, 1997, 50, 2, 96-100.
24. Kondo K.: Persistent/latent infection of human beta-herpesvirus; *Japan J. Clin. Med.*, 1998, 56, 1, 83-89.
25. Kusubara K., Takabayashi A., Ueda K. *et al.*: Breast milk, us not a significant source for early Epstein-Barr virus or human herpesvirus 6 infection in infants: a seroepidemiologic study in a 2 endemic areas of human T-cell lympotropic virus type I in Japan; *Microbiology Immunology*, 1997, 41, 4, 309-312.
26. Lin J.C., Lin S.C.: Is Kaposi's sarcoma – associated herpesvirus detectable in semen of HIV-infected homosexual men?; *Lancet*, 1995, 346, 1601-1602.
27. Levy J.A.: Three new human herpesviruses (HHV6, 7 and 8); *Lancet*, 349 (9051), 558-563.
28. Lusso P., De Maria A., Mainati M.: Induction of CD4 and susceptibility to HIV-1 infection in human CD8A. T. lymphocytes by human herpesvirus 6; *Nature*, 1995, 349, 533-535.
29. Lune-Fabiani F., Agut H., Robert C.: Is human herpesvirus 6 (HHV6) infection associated with posttransfusion hepatitis; *Transfusion*, 1991, 31, 872.
30. Maeda T., Okuno T., Hayashi K. *et al.*: Outcomes of infants whose mothers are positive for human herpesvirus-6 DNA with in the genital tract in early gestation; *Acta Ped. Japan*, 1997, 39, 6, 653-657.
31. Masquelier B., Dupon M.: Le huitième herpèsvirus humain 8 (HHV8); *Lettre Infect.*, 1998, 13, 1, 3-8.
32. Martin J.N., Ganem D.E., Osmond D.H.: Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection; *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 14, 948-954.
33. Mihalache D., Azoicăi D.: *Herpesvirusuri*, Ed. Cantes, Iaşi, 2000.
34. Mirandola P., Menegazzi P., Merighi S. *et al.*: Temporal mapping of transcripts in herpesvirus 6 variants; *J. Virol.*, 1998, 72, 5, 3837-3844.
35. Mori Y., Yamanishi K.: Human herpesvirus 6 and 7 infections; *Japan J. Clin. Med.*, 1998, 56, 1, 17-21.
36. Pruksananonda P., Hall C.B., Insel R.A.: A primary human herpesvirus 6 infection in young children; *N. Engl. J. Med.*, 1992, 3267, 1445-1450.
37. Ranger-Rogez S., Couty J.P., Venot C.: Herpès humains de types 6, 7 et 8. În: *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*; editat de F. Denis, Ed. John Libbery Eurotext, 1999, 270-288.
38. Simpson G.R., Schullz T.F.: Prevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen; *Lancet*, 1996, 349, 1133-1138.
39. Segondy M., Astruc Y., Atoui N.: Herpesvirus 6 infections in young children; *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1099-1100.
40. Soulier J., Grollet L.: Kaposi's sarcoma associated herpesvirus like DNA sequences in multicentric Castleman's disease; *Blood*, 1995, 86, 1276-1280.
41. Suga S., Suzuki K., Ihira M.: Clinical features of primary HHV6 and HHV7 infections; *Japan J. Clin. Med.*, 1998, 56, 1, 203-207.
42. Tarigoc S., Kumamoto T., Koide W. *et al.*: Clinical manifestations associated with human herpesvirus 7 infection; *Arch. Dis. Child.*, 1995, 72, 518-519.
43. Tanaka K., Kondo T., Tarigoc S.: Human herpesvirus 7 another causal agent for exanthem subitum; *J. Pediatr.*, 1994, 125, 1-5.
44. Tanaka-Taya K., Okada S.: Human herpesvirus-6 and 7 infection and bone marrow transplantation (BMT); *Japan J. Clin. Med.*, 1998, 56, 1, 208-212.
45. Tanaka M., Kimura S., Nezu A. *et al.*: Focal brain lesion accompanied by exanthema subitum; *Brain*, 1998, 30, 1, 65-68.
46. Yamanishi K., Shiraki K., Kondo T.: Identification of human herpesvirus 6 as cauzal agent for exanthem subitum; *Lancet*, 1988, I, 1065-1067.

Mononucleoza infecțioasă

Date generale

Mononucleoza infecțioasă (MI) este o boală infecțioasă şi contagioasă, specifică omului, produsă de virusul Epstein-Barr, cu evoluţie autolimitantă, caracterizată clinic prin febră neregulată, angină, adenopatie, splenomegalie, iar hematologic, prin predominanţa mononuclearelor. În anul 1885, Filatov a descris o boală ganglionară cu febră, pe care a denumit-o „inflamaţia ganglionară idiopatică", iar în 1889, Pfeiffer prezintă aceeaşi afecţiune la copil. Sprunt şi Evans, la începutul secolului XX, denumesc afecţiunea „mononucleoză infecţioasă", iar Schultz – „angină cu monocite". Ulterior, se pun bazele diagnosticului serologic prin determinarea anticorpilor eterofili (1932) de către Paul şi Bunell. Etiologia a putut fi precizată mult mai târziu, plecându-se de la studiul tumorii maxilare apărute la copiii din Africa de Est. Astfel, Epstein şi Barr, în 1964, au descoperit virusul, vizualizâdu-l la microscopul electronic, în celulele limfomului Burkitt, iar în asociere cu Pulvertaft, au reuşit să stabilească liniile limfoblastoide, pornind de la acelaşi limfom (4, 16). Detectarea genomului viral după anul 1970 constituie o nouă etapă fundamentală în cunoaşterea relaţiilor dintre virus şi celula gazdă, epitelială sau limfocitară. În 1984, virusul Epstein-Barr (VEB) a fost primul herpes virus uman al cărui genom a fost în întregime secvenţializat. Cercetările epidemiologice privind răspândirea mondială şi naţională au arătat că virusul Epstein-Barr este un agent patogen ubicvitar, prezent la 95% din populaţia globului

şi care determină MI ca manifestare clinică a primo-infecţiei, intervenind ca un co-factor în declanşarea limfomului Burkitt şi în geneza unor cancere ale nazofaringelui (1, 15). Există o variaţie a incidenţei bolii în timp şi spaţiu, întrucât numeroase cazuri pot evolua asimptomatic sau atipic. Incidenţa reală poate fi mai corect exprimată numai prin cercetări seroepidemiologice, care demonstrează trecerea prin infecţie încă de la vârsta copilăriei. Studiul dinamicii anticorpilor, pe eşantioane de populaţie, sugerează că aproximativ 50% dintre indivizi prezintă seroconversie până la vârsta de 5 ani în SUA, Anglia şi alte ţări vest-europene (3), sau 70% până la 3 ani în Japonia (11), ca o consecinţă a formelor inaparente, nediagnosticate în cea mai mare parte. Primo-infecţia este cu atât mai precoce cu cât condiţiile socioeconomice sunt mai precare, în acest context ele survenind cel mai frecvent între 1 şi 4 ani. În ţările industrializate, numai 50% dintre copiii între 5 şi 10 ani fac dovada trecerii prin boală, care poate să apară fie la adolescenţă, fie în etapa de adult tânăr. Un studiu seroepidemiologic în Franţa, la Grenoble, la începutul anilor'90, la persoanele de 0-20 ani care au necesitat spitalizare pentru variate cauze, a relevat faptul că prevalenţa anticorpilor anti-VCA (VCA-antigen major de capsidă) a crescut în mod constant cu vârsta, fiind de 12% la 5-12 luni, 73% la 10-20 ani şi 96% la adult (20). În România, incidenţa reală a infecţiei este greu de precizat, din pricina tabloului clinic proteiform şi existenţei unui număr important de infecţii subclinice.

Agentul etiologic

Virusul Epstein-Barr (VEB) face parte din familia *Herpesviridae*, subfamilia *Gammaherpesvirinae*, are dimensiune de 200 nm şi posedă un miez de acid dezoxiribonucleic înfăşurat pe un cilindru proteic, o capsidă formată din 162 capsomere, un înveliş constituit de membrana nucleară a celulei infectate (6). Structura antigenică este complexă: unele dintre antigene au rol în fenomenul de latenţă; cele cu apariţie imediată, precoce sau tardivă – în etapele ciclului de multiplicare (Tabelul I). Studiile seroepidemiologice au demonstrat existenţa în circulaţie a două tulpini de virus (A şi B sau 1 şi 2), prezentând aceeaşi epitopi pentru fixarea de membrană celulară şi care coexistă în aceeaşi zonă geografică şi chiar la acelaşi bolnav, fără să inducă diferenţe semnificative patogenice sau clinice (3, 25).

Tabelul I

Principalele antigene sau proteine ale virusului Epstein-Barr (după J.M. Seigneurin – 20)

Etapa din ciclul de multiplicare	Denumirea	Localizarea	Principalele funcţii
Latenţă	EBNA-1	Nucleu	Menţinerea genomului sub formă episomală
	EBNA-2	Nucleu	Transactivator de LMP, alte EBNA, CD21, CD23…
	EBNA-3A (sau 3)	Nucleu	Esenţial în imortalizare
	EBNA-3B (sau 4)	Nucleu	Reglator al apoptozei
	EBNA-3C (sau 6)	Nucleu	Esenţial în imortalizare* şi creşte CD21
	EBNA-LP (sau 5)	Nucleu	Legătura cu proteina anti-oncogen
	LMP-1	Membrană plasmatică	Esenţial în imortalizare Rol oncogen
	LMP-2 (TP)	Membrană plasmatică	Activator al proteinelor celulare Rezistenţă la apoptoză Sinergie cu LMP-1
Imediat precoce	ZEBRA (sau BZLF1)	Nucleu	Trecerea latenţei – ciclul litic. Transactivarea genelor precoce
Precoce	Timidinkinaza	Nucleu/citoplasmă	Replicare virală productivă
	ADN-polimeraza	Nucleu/citoplasmă	Replicare virală productivă
	Ribonucleotid-reductaza	Citoplasmă	Replicare virală
	Dezoxiribonuclează	Nucleu/citoplasmă	Replicare virală
Tardive	VCA	Nucleu/citoplasmă+ virion	Agent major de capsidă
	LMA	Membrană+virion	Fixarea specifică de CD21 Fuziunea cu membrana plasmatică Inducerea Ac. neutralizant

* imortalizare = fenomen prin care VEB limfotrop pătrunde în limfocitele B, iar acestea, sub influenţa genomului ADN viral, încep să prolifereze la infinit. Această proprietate este necesară oricărui virus care determină un limfom cu celule B.

Răspunsul imun la infecția cu VEB interesează atât componenta umorală, cât și cea celulară. Anticorpii neutralizanți care inactivează virusul extracelular și anticorpii anti-VCA sau anti-EBNA apar în cursul primo-infecției. Răspunsul imunologic celular este, în principal, responsabil de controlul proliferării celulelor limfocitare B (LB) și producția unei globuline policlonale T. În cursul evoluției bolii, limfocitele T (LT) cu memorie sunt capabile să limiteze proliferarea LB analoage infectate de VEB, ele persistând toată viața. Concomitent, VEB se regăsește în stare latentă într-un număr redus de LB și în celulele epiteliale ale orofaringelui. În cursul răspunsului imunitar primar la infecția cu VEB, se produce o hiporeactivitate globală a imunității celulare. Aceasta va dispărea după vindecarea bolii, iar reactivarea infecției va putea fi posibilă prin interferarea cu răspunsul imunologic celular (droguri imunosupresive, HIV/SIDA). Reactivările la imunodeprimați sunt frecvent asociate cu anomaliile de imunoreglare care caracterizează răspunsul imunologic primar la infecția cu VEB. Hiporeactivitatea celulară asociată cu reactivarea VEB este, în general, mai puțin intensă decât în cazul citomegalovirusului, dar poate avea un rol important în comorbid la imunosupresați (19).

Poarta de intrare a virusului este orofaringele, unde se multiplică afectând variate organe sau țesuturi, în special cel limfoid, eliminându-se prin secreții orofaringiene. Nu prezintă gazde extraumane. Excreția virusului continuă timp de mai multe luni după boală, ceea ce face să se producă starea de latență în limfocite, caracteristică întâlnită și la alte herpes virusuri. Această stare de purtător de VEB sănătos sau fost bolnav are o importanță epidemiologică deosebită, urmare a posibilităților de transmitere a virusului și după vindecarea clinică (24). Persoanele tratate cu preparate imunosupresive elimină virusul în proporție mai crescută, ca urmare a rolului acestora în reactivarea infecției latente. Rezistența virusului în mediu este redusă, ceea ce impune utilizarea metodelor uzuale de decontaminare.

Procesul epidemiologic

Sursa de virus este reprezentată de omul bolnav cu forme clinic aparente sau inaparente, atât în perioada acută, cât și în convalescență. Excreția de virus prin secrețiile orofaringiene poate fi realizată până la 18 luni după manifestarea infecției primare. Ulterior, eliminarea poate fi intermitentă la toate persoanele seropozitive, chiar în absența formei clinice de boală (19). În unele regiuni din Africa și din Noua Guinee, contagiozitatea poate fi crescută și în cazul bolnavilor cu limfom Burkitt. În Asia, sursa potențială de virus este constituită și de bolnavii cu carcinom nazofaringian, formă clinică care este interpretată de unii autori (3) ca o posibilă exprimare tardivă, reactivantă a virusului persistent în celulele faringiene, la un interval variabil de timp după primo-infecție. Virusul poate fi izolat de la nivelul orofaringelui, la 15-25% dintre persoanele aparent sănătoase seropozitive. Bolnavii cu imunodepresie excretă virusul într-o proporție mai mare, respectiv în 25-50% din cazurile cu transplant de măduvă sau transplant renal și, practic, la toate persoanele cu SIDA (8). Excreția asimptomatică de VEB poate fi cauza extinderii infecției la indivizii receptivi din populație, chiar dacă contagiozitatea bolii nu este foarte crescută (42).

Transmiterea virusului se realizează *direct*, în principal prin lichidul oral și, în mod particular, prin sângele transfuzat sau țesuturi și organe pentru transplanturi. Deoarece intensitatea contagiozității este redusă, transmiterea virusului se realizează printr-un contact interuman strâns, cum este sărutul, MI fiind denumită și „boala sărutului" sau „boala îndrăgostiților". Acest mod de diseminare a virusului explică, în principal, apariția bolii la adolescenții sau adulții tineri, cât și aspectul curbei morbidității asemănătoare cu cea a bolilor cu transmitere sexuală (3). Chiar dacă virusul a fost izolat în secreții de la nivelul colului uterin, argumentele epidemiologice sunt insuficiente pentru a se suspecta o posibilă *transmitere sexuală* (21). Prevalența infecției cu VEB la hemofilici HIV+ este mai redusă (10%) față de homosexualii imunosupresați (30%), dar mai crescută în comunitățile de homosexuali, comparativ cu populația generală (25).

Există puține informații asupra riscului de *infecție transplacentară congenitală* cu VEB (14). Cazurile cu embriopatie care au fost descrise la copiii cu mame ce au prezentat o primo-infecție cu VEB în timpul primului trimestru de sarcină sunt foarte rare (2). Acest fapt poate fi explicat prin marea proporție de femei adulte care au devenit seropozitive încă din perioada copilăriei, iar primo-infecția la gravide este o situație particulară chiar dacă reactivarea pare a fi posibilă (7, 11). Cazurile descrise ca MI *posttransfuzională* sunt denumite de unii autori ca forme „mononucleosis like" ale infecției cu virusul citomegalic sau cu alte virusuri inclusiv HIV (3). Contraargumentul pentru această posibilă cale de transmitere este procentul ridicat de purtători faringieni de VEB printre acești bolnavi, cât și probabilitatea crescută a erorilor de diagnostic, ca urmare a utilizării metodelor rapide tip Monopot.

Modul *indirect* de transmitere este reprezentat de mâinile, aerul, alimentele și obiectele contaminate cu virusul aflat în lichidul oral.

Receptivitatea pentru infecția cu VEB este generală. Primo-infecția poate surveni foarte precoce, după pierderea imunității materne (aproximativ după 6 luni de viață), mai ales în grupurile de populație cu nivel socioeconomic redus și în țările în curs de dezvoltare. Acest fapt este constatat în variate zone din Africa, unde 81% dintre copiii cu vârsta de 21 luni sunt deja seropozitivi (22). În numeroase regiuni tropicale, mai mult de 90% dintre copii au trecut prin infecție până la vârsta de 6 ani, spre deosebire de populații din alte zone geografice (Suedia, Anglia, SUA), unde procentul celor infectați este de 30-40% (14). În țările industrializate, 50% dintre indivizi au trecut printr-o infecție primară la vârsta adolescenței. La aceștia, boala evoluează sub formă clinică discretă sau nespecifică. O seroconversie ulterioară față de VEB poate apărea la începutul activității sociale a adolescenților sau tinerilor adulți. Se poate aprecia astfel că infecția cu VEB este dependentă direct de nivelul socioeconomic al populației, fără ca explicația acestui fapt să fie complet lămurită (10). Momentul incidenței maxime a MI este considerat în 15 și 25 de ani (16 ani la fete și 18 ani pentru băieți) (5). La vârsta adultă, 95% dintre indivizi sunt seropozitivi pentru VEB. Alături de vârstă, sex, situație economică și socială, existența unui contact infectant, posibil în condițiile unei colectivități de învățământ (colegiu, liceu, universitate), poate favoriza creșterea prevalenței

persoanelor tinere imunizate natural. Astfel, 5% dintre spitalizările studenților de la o universitate din SUA au fost cauzate de infecția cu VEB (14). La persoanele cu imunodepresie, în cazul celor care au primit un transplant sau un tratament imunosupresor (ciclosporine, corticoizi, azotioprină), incidența infecţiei creşte de 30-50 ori, iar aspectele clinice sunt variate: sindrom mononucleozic, proliferare limfocitară difuză cu atingeri ganglionare şi viscerale multiple. Prognosticul acestora rămâne rezervat.

Manifestarea procesului epidemiologic în MI este *sporadică* sau sub forma a *mici focare epidemice* localizate în colectivități de adolescenți şi tineri adulți. Frecvența cea mai mare a cazurilor este semnalată în lunile de toamnă şi primăvară, cu maximum în februarie şi martie, similar cu situația epidemiologică a gripei sau a altor viroze acute ale aparatului respirator. Se remarcă o evoluție generală multianuală a epidemiilor MI.

Semne clinice de recunoaştere

Infecția cu VEB evoluează frecvent asimptomatic. În caz de manifestare clinică, primo-infecția evoluează ca mononucleoză infecţioasă (MI), iar cea latentă este asociată cu carcinomul nazofaringian, limfomul Burkitt, sindroamele limfoproliferative, la imunosupresați (Tabelul II).

Incubaţia este posibil a fi cuprinsă între 7 şi > 60 de zile, cu o medie de 30-50 zile. *Perioada de invazie* poate dura 3-5 zile, caracterizându-se printr-un debut cu astenie profundă, cefalee, febră moderată (38° C) sau acesta se poate face brusc, cu febră 39-40°C, care poate dura 10-15 zile, ale cărei intensitate şi durată sunt dependentă de vârstă. În *perioada de stare*, ca semn principal apare angina eritemato-pultacee (80% din cazuri), exsudatul având aspect de false membrane, cu edem al luetei, purpură peteşială a vălului palatin, voce nasonantă; hipertrofia ganglionilor limfatici este un simptom constant (100%), dar variabil ca dimensiuni (de la un bob de fasole la o alună), de consistență fermă, generând senzația de tensiune dureroasă şi fără supurație; cei mai afectați sunt ganglionii cervicali, axilari, inghinali, supraepitrohleeni, mezenterici, a căror hipertrofie poate dura şi câteva săptămâni; splenomegalia este moderată, prezentă în 70-80% dintre cazuri; exantemul este de tip scarlatiniform, rubeoliform sau peteşial, prezent în 10% dintre cazuri. La acestea se pot adăuga şi alte semne clinice, cum sunt tuse uscată, paroxistică în cadrul unei pneumonii interstițiale (imagine radiologică), modificări EKG sub forma undei T negative sau interval P-R alungit, hiperleucocitoză (10.000-20.000/mm³ uneori chiar 30.000-40.000/mm³, în 70% dintre cazuri), cu creşterea numărului absolut şi relativ de mononucleare periferice (60-90%). În 20-30% dintre mononucleare sunt prezente limfocitele „atipice", corespunzând în majoritate limfocitelor CD8 active. Celulele atipice sunt de 3 tipuri: monocitoid, plasmocitoid şi limfoblastoid; citoplasma este de culoare albastru închis, spumoasă, cu vacuole şi nucleu lobulat, cu aspect de cariotomie (probabil prin tropismul virusului pentru nucleu). Celulele „atipice" persistă peste 10 zile sau chiar săptămâni. Se poate semnala şi o neutropie relativă (60%) şi trombopenie sub 140.000/mm³ (50%). Poate fi prezentă o anergie (temporară), exprimând depresia imunității celulare (IC), probabil în legătură cu creşterea limfocitelor T supresoare, în defavoarea limfocitelor T helper.

Vindecarea survine după 2-3 săptămâni, prin scăderea febrei, retrocedarea anginei şi ameliorarea stării generale, însă cu persistența unei astenii prelungite şi a adenomegaliei şi modificărilor hematologice. Uneori boala ia un caracter persistent, cu trecerea spre forma cronică, realizând „sindromul mononucleozei cronice" care se manifestă cu astenie, oboseală, mialgii, cefalee, subfebrilitate, adenopatie persistentă, faringită, manifestări care se mențin luni sau ani. În ultimii ani se insistă asupra evoluției sub formă de exacerbări clinice, hematologice şi serologice, prin reactivarea infecției persistente cu VEB pe organisme cu răspuns imun absent, când se pot înregistra 50% decese.

Complicațiile pot fi reprezentate de manifestări: *neurologice* (1-2%), cu encefalită, mai ales sub formă de cerebelită, meningită cu pleiocitoză moderată, sindrom Guillain-Barré, paralizie de facial, mielită transversă; *hematologice*, sub formă de anemie hemolitică prin mecanism autoimun, purpură trombocitopenică, agranulocitoză; un sindrom hemato-fagocitar care a fost descris de Risdall şi Sullivan (18); *cardiace*, cu pericardită, miocardită, modificări EKG discrete şi trecătoare, în general, fără consecințe; *respiratorii*, de tipul infiltratului interstițial în 3-5% din cazuri, sindrom asfixic determinat de edem laringian; *digestive*, îndeosebi ulcerații esofagiene; *genitale*, ulcerații variate; splenice, între care ruptura – o complicație rară, ce poate să apară din cauza friabilității induse de infiltrația puternică cu histiocite cu hemato-fagocitoză medulară şi ganglionară; survine spontan sau accidental, prin mişcări bruşte, palpare brutală, şi se exprimă prin durere vie şi hipotensiune arterială. Se mai pot semnala şi: orhita, pancreatita, adenita mezenterică, suprainfecțiile bacteriene.

Tabelul II

Principalele manifestări clinice ale infecției cu virusul Epstein-Barr (13)

Persoane imunocompetente	**Persoane cu *imunodepresie* (congenitală sau dobândită, transplant de organe)**
Mononucleoza infecţioasă (primo-infecţie) Carcinom nazofaringian LimfomBurkitt (african, sporadic) Limfom T centro-facial Boala Hodgkin	Boala Duncan (legată de cromozomul X), mononucleoză cronică Leucoplazia păroasă a limbii Limfom Burkitt Limfomul imunoblastic Boala Hodgkin

Prevenția

În afară de măsurile de *prevenție generală* și *specială*, comune și altor infecții, pentru prevenția specifică a MI s-au experimentat mai multe tipuri de vaccin (9): *vaccinul cu virus viu atenuat*, cu administrare orală, a fost preparat și experimentat în Rusia; *vaccinul cu virus omorât* s-a experimentat în mai multe țări, dar nu a dat rezultate satisfăcătoare; *vaccinurile preparate din fracții polipeptidice antigenice* au produs seroconversia la peste 80% dintre vaccinați, fiind remarcată absența reacțiilor adverse; *vaccinuri recombinante*, care se bazează pe un complex glico-proteic major al membranei virale: gp 350/gp 220; se află în experimentare și *vaccinurile „candidate"*, obținute prin clonarea genomului – prezintă siguranță deplină față de riscul potențial oncogen al VEB și este posibil să devină accesibile în anii următori.

Combaterea

Se realizează prin ancheta epidemiologică, urmată de măsuri de supraveghere activă a focarului de MI care pot dura timp de 21 de zile de la izolarea ultimului caz de boală, inițiate prin efectuarea anchetei epidemiologice. Bolnavul va fi izolat în spital timp de 10-14 zile, până la vindecarea clinică (23). Raportarea cazurilor confirmate se va efectua numeric, cu informarea de urgență asupra existenței focarelor de colectivitate. Contacții vor fi supravegheați clinic și epidemiologic 20 de zile după izolarea bolnavului și, în funcție de circumstanțe, vor primi imunoglobuline standard. Decontaminarea curentă și terminală în focar se va realiza prin metode uzuale, naturale și mecanice, cu intensificarea acțiunilor de educație și instrucție privind respectarea regulilor de igienă pentru limitarea transmiterii agentului patogenic (12).

Bibliografie

1. APPIT: Infection à Herpès virus. Virus d'Epstein-Barr. În: *APPIT*; E. Pilly (coord.), Montmorency, 2M2 Ed; 1997, 343-345.
2. Burdin N., Péronne C., Baucherau J.: Epstein-Barr virus transformation induced B lymphocytes Alo produce human interleukin 10; *J.Exp.Med.*, 1993, 177, 295-304.
3. Chiotan M.: Mononucleoza infecțioasă. În: *Boli infecțioase*; sub red. Mircea Chiotan, Ed. Shik, București, 1998, II, 91-110.
4. Epstein M.A., Achong B.G., Barr D.J.M.: Virus particles in cultured lymphoblasts form Burkitt's lymphoma; *Lancet*, 1964, 1, 702-706.
5. Epstein M.A., Crowford D.H.: Gammaherpesvirus; Epstein-Barr virus. În: *Microbiology and Microbial Infections*; Collier L., Balows A., Sussman M. (coord.), ediția a IX-a, Topley and Wilson's, vol. I, 1998, 351-367.
6. Ginsberg H.S.: Herpesviruses. În: *Virology*; R. Dulbecco, H.S. Ginsberg (coord.), ediția a II-a, Lilppincott Comp., Philadelphia, 1988, 161-179.
7. Goldeberg G.N., Fulginiti V.A., Ray CX.G. *et al.*: In utero Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis) infection; *JAMA*, 1981, 246, 1579-1581.
8. Hale G., Waldmann H.: Risks of developing Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorders after T-cell-depleted marrow transplants; *Blood*, 1998, 91, 3079-3083.
9. Ivan A., Azoicăi D.: Vaccinarea antimononucleoză. În: *Vaccinologie*; Ed. Polirom, Iași, 1995, 175-176.
10. Kanegane H., Kanegane C., Yachie A. *et al.*: Infectious mononucleosis as a disease of early childhood in Japan caused by primary Epstein-Barrvirus infection; *Acta Ped. Japan*, 1997, 39, 2, 166-171.
11. Le C.T., Chang R.S., Lipson M.H.: Epstein-Barr virus infections during pregnancy. A prospective study and review of the literature; *Am. J. Dis. Child.*, 1983, 137, 400-468.
12. Măgureanu E., Busuioc C.: Mononuleoza infecțioasă. În: *Ghid de epidemiologie practică*, Ed. Medicală, București, 1985, 357-358.
13. Mihalache D., Azoicăi D.: Virusul Epstein-Barr. Mononucleoza infecțioasă. În: *Herpesvirusuri*; Ed. Cantes, Iași, 2000, 190-222.
14. Meyohas M.C.: Manifestations cliniques du virus d'Epstein-Barr; *Lettre Infect.*, 1995, X, 5, 171-178.
15. Okano M.: Epstein-Barrvirus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases; *Acta Ped.*, 1998, 87, 1, 11-18.
16. Pulvertaft R.J.V.: Cytology of Burkitt's tumor (Africa lymfoma); *Lancet*, 1964, 1, 238-240.
17. Rădulescu A.: Mononucleoza infecțioasă. În: *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*; sub red. I.S. Bocșan, Ed. Medicală, Univ. „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 1999, 323-326.
18. Risdall R.J., Mckenna R.W., Nesbit M.F.: Virus-associated hematophagocytic syndrome: a bening histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis; *Cancer*, 1979, 44, 993-1002.
19. Schooley R.T.: Infection à virus d'Epstein-Barr, mononucléose infectieuse. În: *Principes de Médecine Interne*; editat de Harrison T.R., Ed.. Flammarion, Paris, 1992, 689-692.
20. Seigneurin J.M., Buisson M.: Virus Epstein-Barr, *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*; editat de F. Denis, Ed. John Libery Eurotext, Paris, 19099, 240-250.
21. Sixbey J.W., Lemon S.M., Pagano J.S.: A second site for Epstein-Barr shedding: the uterine cervix; *Lancet*, 1986, 2, 1122-1124.
22. Strauss S.E., Flesher G.R.: Infectious mononucleosis, epidemiology and pathogenesis. În: *Infectious mononucleosis*; editat de Schlossberg D., ediția a II-a, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1989, 8-28.
23. Teodorovici Gr.: *Epidemiologia bolilor transmisibile*, Ed. Medicală, București, 1978.
24. Voiculescu M.Gh.: Mononucleoza infecțioasă. În: *Boli Infecțioase*, vol. II, Ed. Medicală, București, 1990, 214-224.
25. Yao Q.Y., Croom-Carter D.S., Tierney R.J.: Epidemiology of infection with Epstein-Barr virus 1 and 2: lessions from the study of a T-cell-immunocompromised hemophilic cohort; *J. Virol.*, 1998, 72, 5, 4352-4363.

Infecția cu virusul citomegalic

Date generale

Infecția cu virusul citomegalic (VCM) este caracterizată clinic prin manifestări variate, cel mai frecvent asimptomatice, dependente de vârstă şi starea de imunocompetență a gazdei, iar histologic, prin prezența de celule mari, cu incluzii în diferite țesuturi şi organe. Istoria infecției cu VCM începe o dată cu descoperirea modificărilor anatomopatologice produse de acesta, descoperire care a precedat cu mai mult de 70 de ani izolarea virusului (22). În 1904, Jesionek şi Kiolemenoglou realizează prima descriere de celule „protozoan-like" în rinichi, plămâni şi ficatul fetuşilor prematuri (7, 23, 38). În acelaşi an, Ribbert descrie celule similare în glandele parotide la 2 copii decedați, iar Goodpasture şi Talbot (1921) remarcă celule gigante sistemic repartizate la copii de 6 săptămâni, decedați cu pneumonie, considerând că aceste celule mari sunt locul şi rezultatul unei inflamații cronice. Incluzii similare au fost constatate de Tyzzer (1906) şi de Lipschütz (1921) în biopsia din leziunile cutanate din varicelă şi, respectiv, herpes simplex. Cole şi Kuttner, în 1926, inoculează la animal un extract de celule din glande salivare de cobai, conținând incluzii citomegalice, demonstrând astfel posibilitatea de transmitere a agentului patogen denumit „virusul glandelor salivare". În 1932, Farber şi Wolbach notează prezența de incluzii citomegalice în glandele salivare la 12% dintre cei 183 copii necropsiați (23). În 1950, Wyatt subliniază infecția pantropică cu incluzii intracelulare în numeroase organe şi sugerează că celulele caracteristice pot fi constatate şi în sedimentul urinar în unele cazuri, pe baza cărora se precizează diagnosticul *intra vitam*. În 1954, Smith a reuşit cultivarea virusului din glandele salivare ale omului, iar Weller şi Rowe (1956), din puncție biopsie hepatică şi urina unui copil mort cu boală citomegalică. Zece ani mai târziu, Sever şi Hanshaw utilizează reacția de fixare a complementului pentru diagnostic şi investigații epidemiologice. Wright, în 1964, folosind microscopia electronică, studiază structura particolelor virale (34).

Studiile genomului uman şi observațiile efectuate prin microscopia electronică au permis clasificarea virusului citomegalic în familia *Herpesviridae* (32). Infecția cu VCM are o manifestare pandemică, dovada fiind seroprevalența de 70-80% în populația din țările dezvoltate şi până la 90-100% în cele în curs de dezvoltare. Infecția cu VCM poate apărea în orice etapă a vieții şi este considerată ca o „eventualitate aproape inevitabilă" (31). Ca urmare a răspândirii sale, cât şi a numeroaselor probleme de sănătate pe care le ridică (avorturi spontane, naşteri premature, infecții congenitale, infecții persistente cu posibilitate de reactivare în stări de imunodepresie, participarea la patologia posttransfuzională şi după transplantul de organe), infecția cu VCM prezintă o multitudine de aspecte epidemiologice şi clinice.

OMS apreciază că infecția cu VCM ar constitui 1,5% dintre infecțiile nou-născutului. Anual, pe glob sunt înregistrate peste 1.200.000 cazuri de boală citomegalică, dintre care aproximativ 180.000 soldate cu leziuni definitive ale sistemului nervos. De asemenea, infecțiile materno-infantile determină 15% din totalul malformațiilor congenitale (46). Apariția infecției la persoanele cu imunodepresie (nou-născut, prematur, persoane HIV pozitive sau cele care sunt sub terapie cu corticoizi, cefalosporine, alte diverse droguri ori receptori de organe prin transplant) favorizează diversitatea şi, uneori, gravitatea bolii. Caracterul intermitent al eliminării virusului şi fluctuația observată în nivelurile de anticorpi sugerează faptul că infecția poate prezenta mai multe recurențe de-a lungul vieții. Un exemplu îl constituie reactivarea, care se produce în cursul sarcinii cu risc crescut, pe măsura apropierii de termenul naşterii. Factorii hormonali pot avea şi ei un rol important în acest mecanism, dar imunosupresia constituie explicația cea mai plauzibilă.

Infecția cu VCM este cea mai frecventă cauză de deces la pacienții cu boală SIDA, ca şi la cei care au suferit un transplant de măduvă osoasă. Deoarece virusul poate fi izolat la peste 90% dintre pacienții imunosupresați prin transplant de organe sau țesuturi, se consideră că orice manifestare acută constituie, de fapt, o reactivare a unei infecții latente, prin cantonarea virusului în celulele dormante ale donatorilor sau recipienților de grefă.

Apariția infecției cu VCM este dependentă de vârstă şi variază după zona geografică şi dezvoltarea socioeconomică a unui teritoriu. La adulții din țările Europei de Vest, SUA şi Canada, prevalența infecției este de 30 şi > 70%. În Chile, un *screening* serologic în populația adultă de peste 30 de ani a evidențiat titruri crescute de IgG la 60% dintre persoanele investigate (1). În Italia, în zona de nord a țării, media prevalenței anticorpilor a fost de 71,8%, aceasta crescând semnificativ cu vârsta, respectiv de la 28% la copiii de doi ani, la 95,7% în grupa 45-54 ani (25). În țările cu seroprevalență joasă sau moderată, nivelurile de seronegativitate cresc proporțional cu condițiile socioeconomice ale populației. Proporția infecțiilor recente, recurente sau latente variază după vârsta, statusul imunitar şi starea fiziologică ale adultului. Infecția cu VCM, care este frecventă în cursul copilăriei şi în stările de imunodepresie (> 50%), este rară la adulții sănătoşi (<5%). La adulții tineri, transmiterea sexuală poate contribui la creşterea seropozitivității pentru VCM de la 10-15% la 30-50% în grupul de vârstă 15-30 de ani, mai ales în țări ca SUA, cu toate că este dificil să se demonstreze fără echivoc această posibilitate de contaminare (16). Nivelul de seropozitivitate al anticorpilor anti-VCM este apreciat la 20-80% dintre persoanele active sexual, atingând cifra maximă de 100% la prostituate şi homosexuali (24).

S-a demonstrat că infecția este mai frecventă la *sexul feminin*, aceasta fiind consecința faptului că sarcina favorizează recurențele. Se apreciază că, din cele aproximativ 700.000 de *gravide* existente în Franța, 40% dintre ele sunt neimunizate față de infecția cu VCM. Nivelul contaminării materne este de 1-4%. Dacă se consideră că 2.800 de femei fac infecția în timpul

graviditățîi, va rezulta un număr probabil de 1.120 feți contaminați, ținându-se cont de un nivel de transmitere a virusului de 40%. Dintre aceştia, 100-150 vor face boala sub o formă simptomatică la naştere, 50-57 vor muri, iar 50-57 vor fi expuşi riscului instalării unor sechele grave (45). Infecția primară cu VCM la 1101 gravide investigate (regiunea Limoges – Franța) a fost întâlnită la 47,9% dintre cazuri. *Etnicitatea* a fost puternic corelată cu nivelul de prevalență al anticorpilor, acesta fiind de 42,6% la autohtone şi 94,5% la femeile imigrante (12). Asocierea prevalenței infecției cu paritatea relevă creşterea riscului la fiecare sarcină cu 0,7% (21). În zona Grenoble, seroprevalența titrurilor de anticorpi IgG anti-VCM la gravide a fost de 51,5%, nivel direct proporțional cu standardul socioeconomic (OR=3,5), vârstă (OR=2) şi paritate (OR=1,7). Femeile născute în zonele din sudul Franței au avut titruri mult mai crescute (51,6%) față de cele originare din nordul țării (37,4%), ceea ce demonstrează existența diferenței zonale, geografice în răspândirea infecției (9, 10).

Rata infecției primare la gravidele din Israel este similară cu cea semnalată în Asia şi Africa, respectiv cu o seropozitivitate de 84,3% pentru titrurile IgG şi 4,35% pentru IgM, la o populație de 6.126 parturiente testate. În fiecare an sunt semnalate 280 de cazuri de infecție la făt, dintre care 56 devin simptomatice la nou-născut (40). În Japonia, seroprevalența evaluată în perioada 1980-1998 a înregistrat o scădere spectaculară, de la 93,2% la 66,7% (87,4% în 1985 şi 75,2% între 1996 şi 1997). Receptivitatea pentru infecția cu VCM la primiparele tinere este estimată la 35,6%, iar aceasta este direct asociată cu *vârsta* şi *statusul imunitar* al gravidei (17).

În România, un *screening* serologic privind infecția cu VCM (33) a relevat că în zona sud-vest a țării prevalența titrurilor anticorpilor IgG a fost diferită la trei categorii de adulți luați în studiu (donatori de sânge, femei care s-au adresat serviciilor de obstetrică pentru întreruperea sarcinii, gravide la termen) (Tabelul I).

La donatorii de sânge cu vârsta de 19-58 de ani, de ambele sexe, din mediul urban, seropozitivitatea a fost prezentă la 71,4%. În lotul de femei prezentate în serviciile medicale de specialitate în vederea întreruperii sarcinii, cu vârste cuprinse între 17 şi 40 de ani, seropozitivitatea pentru VCM a fost de 41,5%. Gravidele la termen în vârstă de 17-34 ani au avut titruri înalte de anticorpi IgG anti-VCM în proporții mai crescute față de femeile din lotul anterior (67,1%). În zona de est a României (Municipiul Iaşi), prevalența seropozitivilor la donatorii de sânge a fost de 71% (5), lipsind date comparative la loturile de femei, la începutul perioadei de graviditate şi la termen. Dobândirea infecției se poate produce în perioada intrauterină, astfel încât prevalența infecțiilor congenitale poate varia între 0,4-2,3%, 0,5-1% (14) şi 1% în SUA (8).

Un studiu pentru evaluarea factorilor care concură la producerea formelor congenitale de infecție cu VCM, efectuat în Iowa – SUA, pe un lot de 8.254 de nou-născuți, a evidențiat o prevalență a bolii de 0,48%. A fost demonstrat, totodată, rolul factorilor *demografici* şi *ocupaționali* investigați la mamă, riscul fiind diferit la femeile singure, muncitoare, studente sau care lucrează într-un sector medical. În Parma, Italia, la o rată a infecției în timpul graviditățîi de 2,34%, estimată pe un eşantion de 1045 parturiene, prevalența formelor congenitale a fost de 0,57% (25).

Morbiditatea la copil, prin infecțiile cu VCM dobândite *in utero*, este influențată frecvent şi de tehnicile prenatale utilizate în diferite circumstanțe pentru precizarea unui diagnostic, ceea ce determină creşterea prevalenței acesteia la 13,3% dintre cazurile cu un astfel de risc (26). S-a demonstrat că există probabilitatea de apariție a infecției postnatale în cursul primului an de viață, din cauza contactelor mamă-copil prin alăptare şi cu ocazia manevrelor de îngrijire ale acestuia. După un an de la naştere, 20% dintre copiii din Europa de Vest şi 1/3 din Japonia prezintă infecție cu VCM, ca urmare a seropozitivității mamei (28). Ratele anuale ale seroconversiilor pot înregistra niveluri de până la 50% la femeile receptive, în cazul în care subiectul infectat este copilul mic. La copilul mare, în perioada pubertății, niveluri înalte ale seroprevalenței sunt remarcate la 30% din populația tânără a țărilor dezvoltate, crescând o dată cu înaintarea în vârstă şi oprindu-se în platou, la populația cu vârstă de peste 20 de ani. Acest nivel de prevalență poate fi explicat prin transmiterea virusului prin modul direct sau indirect, de la sursele din anturaj, care elimină virusul şi contaminează, prin secrețiile nazofaringiene, mâinile, obiectele de menaj utilizate în comun etc.

La persoanele seropozitive pentru VCM şi cu *imunosupresie de tip celular*, deficiența imunitară poate explica prevalența crescută a reactivărilor infecției citomegalice, chiar dacă acestea sunt cazate de unele tulpini diferite, ca urmare a reinfecției exogene. În cazul indivizilor care au primit un transplant, VCM realizează cea mai frecventă infecție oportunistă (30-50%) şi cea mai gravă prin creşterea indicilor de morbiditate şi mortalitate. Recidivele pot să apară la cel puțin 20% dintre transplantați (3). În cursul bolii SIDA, infecția cu VCM se instalează în stadiile terminale, la un nivel al limfocitelor CD4 < 50/mm^3, şi poate avea un rol de co-factor pentru evoluția spre deces.

Informațiile obținute prin consultarea bazei de date clinico-epidemiologice franceze, asupra a 61.309

Tabelul I

Prevalența persoanelor seropozitive pentru citomegalovirus la diverse grupuri din populația zonei de sud-vest a României (după M. Roşiu – 33)

Lotul investigat	Total persoane investigate	Vârsta (ani)	Seropozitivitate (IgG)	
			Valori absolute	%
Donatori de sânge	140	19-58	100	71, 4
Femei gravide prezentate la întreruperea sarcinii	174	17-40	72	41, 3
Gravide la termen	73	17-34	49	67, 1

pacienţi contaminaţi cu HIV, relevă faptul că VCM este semnalat în etiologia infecţiilor oportuniste în 80% dintre cazuri, alături de criptosporidioză, 82%; candidoză şi criptococoză, 69%, respectiv 70%; toxoplasmoză, 64%; infecţia cu VH8, 65% (20).

Un studiu de evaluare a prevalenţei infecţiei cu VCM a cercetat prezenţa anticorpilor anti-VCM IgG şi IgM la un lot de 133 copii din nord-estul României, dintre care 35 cunoscuţi a fi contaminaţi cu HIV. Din lotul testat, 3% (4/133) erau pozitivi pentru anticorpi anti-VCM IgM, iar dintre aceştia, 75% (3/4) prezentau seropozitivitate pentru HIV. Dintre cei 129 copii seronegativi anti-VCM/IgM, 29 (22, 4%) erau contaminaţi HIV. Copiii testaţi pentru evidenţierea anticorpilor anti-VCM/IgG (n=27) au fost seropozitivi în proporţie de 77,8% (21/27) şi, dintre aceştia, 9,5% (1/21), HIV pozitivi, iar 42,9% (9/21), cu imunosupresie indusă printr-o hepatopatie cronică.

Pe baza acestor rezultate, Iancu L. *et al.* (18) apreciază că infecţia HIV favorizează primo-infecţia cu reactivarea celei latente cu VCM, argumentată prin titrurile crescute de anticorpi IgM. Procentul crescut al copiilor posesori de anti-VCM/IgG din lotul testat pledează pentru o contaminare precoce, *in utero* sau *perinatală*.

Agentul etiologic

Virusul citomegalic face parte din familia *Herpesviridae*, subfamilia *Betaherpesvirinae*, recent denumit herpesvirus beta (uman) 5. Încă din 1960, Weller *et al.* au precizat existenţa a 2 sau 3 serotipuri de VCM uman, bazându-se pe reacţia de neutralizare (34). Alături de virusul uman, există alte 20 virusuri citomegalice izolate la şoarece, hamster, cârtiţă, câine, maimuţă, cimpanzeu, cal, fără importanţă patologică pentru om. Virusul citomegalic este denumit astfel din cauza particularităţii de a produce în ţesuturi celule mari, până la 40 nm (efect citopatogen). Virionul are dimensiunea de 180-250 nm şi conţine: un „miez" central alcătuit dintr-o bobină fibrilară de natură proteică şi genomul cu ADN, care conţine 58% guanozină şi citozină; o capsidă proteică, cu 162 capsomere, care alcătuiesc o simetrie cubică şi o membrană bilamelară.

Virusul citomegalic este stabil la un pH mai mic de 5. Cu coloraţia acridin oranj, s-a demonstrat prezenţa ADN-ului central, iar prezenţa 5 fluorodeoxiuridinei inhibă replicarea virală. Prezenţa lipidelor în structura virusului a fost evidenţiată cu Sudan IV şi confirmată prin sensibilitatea la eter (45). VCM este sensibil la căldură, perioada de înjumătăţire fiind de 1 h la 37°C. Rezistenţa scăzută în mediul exterior determină necesitatea transportului rapid la laborator pentru a fi cultivat. Cultivă pe culturi de fibroblaşti umani: plămân de embrion uman W1-38. Virusul determină efect citopatic (ECP), care apare rareori după 24 h, cel mai frecvent produs după o întârziere de 4-6 săptămâni. Izolarea se poate realiza din urină, exsudat faringian, sânge, secreţii traheale, produs de biopsie hepatică, aspirat pulmonar.

VCM se diferenţiază de VVZ şi VHS prin faptul că dezvoltă o slabă putere citopatică, produce incluzii citoplasmatice paranucleare; are un posibil rol oncogen sugerat de iradiere cu UV a fibroblaştilor de hamster inoculaţi cu VCM, retenţie de ADN-viral în celulele transformate; stimularea de ADN şi ARN în celulele-gazdă. Replicarea VCM este inhibată de foscarnet şi ganciclovir – analogi aciclici de guanozină.

Circulaţia VCM în populaţie creează riscul producerii malformaţiilor congenitale, asocierea în apariţia aterosclerozei, persistenţa ca virus latent cu reactivări în contextul stărilor de imunodepresie şi implicarea în patologia posttransfuzională şi posttransplant (43).

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen în infecţia cu VCM este exclusiv umană, fiind reprezentată de bolnavii cu forme tipice sau atipice, purtătorii cronici şi copiii cu infecţie congenitală inaparentă (37).

Modul de transmitere al VCM este variat, deoarece se poate elimina de la sursă, prin diverse produse biologice, cum ar fi lichidul oral, urina, materiile fecale, secreţiile vaginale, laptele matern, sperma, sângele şi ţesuturile (Tabelul II).

Transmiterea prin *modul direct* presupune contactul dintre sursele de VCM şi receptivi, favorizată de condiţiile de viaţă neigienică. *Infecţia transplacentară* cu VCM este cea mai comună cauză de infecţie prenatală, care poate determina boala congenitală. Pasajul efectuat pe cale hematogenă se produce cu ocazia unei viremii materne, frecvent prezentă în cursul primo-infecţiei din primele 6 luni de sarcină. Totodată, infecţiile materne pot fi endogene, ca urmare a posibilelor reactivări.

Infecţia primară este prenatală în 30-60% dintre cazuri şi 10-15% dintre anomaliile clinice neonatale.

Tabelul II

Moduri şi căi de transmitere a virusului citomegalic (după M.Gh. Voiculescu – 43)

Transmitere	Moduri de transmitere şi produsul contaminat
Verticală	
prenatal	transplacentar
perinatal	contact cu secreţii genitale materne
postnatal	contact cu produse materne (lapte, lichid oral, urină)
Orizontală	
transfuzii de sânge	leucocite şi alte elemente sangvine
transplant	organe contaminate
contact sexual	contact cu secreţii ale tractului genital
copil-părinte	contact cu lichidul oral (sărut) sau cu alte secreţii
copil-copil	contact direct şi indirect (obiecte)
nozocomial	mâini contaminate ale personalului medical, obiecte

Sechelele sunt corelate cu momentul primo-infecţiei, respectiv de 35-40% pentru primul trimestru, 8-25% în al doilea şi 0-7% în al treilea trimestru. La copiii infectaţi *in utero* se produce sinteza de IgM specifice şi de complexe imune circulante în cantitate mare, dar răspunsul imun celular specific şi nonspecific este, în mod cert, scăzut (45).

Infecţiile natale sau postnatale sunt frecvente şi pot apărea prin cel puţin 3 mecanisme diferite. *Reactivarea unei infecţii neonatale* este mai puţin probabilă, deoarece copiii pot fi parţial protejaţi de anticorpii materni de clasă IgG. Contaminarea postnatală este produsă în 10% dintre cazuri, mai ales prin contactul copilului cu secreţiile cervico-vaginale ale mamei în momentul travaliului. Al doilea mecanism de transmitere VCM este posibil prin laptele matern, deoarece 10-20% dintre mamele care alăptează pot elimina virusul prin acest produs. Şansele contaminării copilului pe această cale sunt de 50%, iar manifestările consecutive infecţiei sunt în majoritate subclinice. Cercetările efectuate au exclus rolul unor inhibitori care să neutralizeze virusul în secreţia lactată din prima lună, fiind invocată, după această perioadă, reactivarea VCM latent, prin creşterea nivelului interleukinei-2 în glanda mamară (27). Al treilea mecanism de producere a infecţiei la copil în perioada postnatală şi a copilăriei include rolul lichidului oral, care poate contamina direct copilul sau indirect, prin *obiectele utilizate în comun* (jucării, instrumentar), *mâini*. Acest mod de transmitere este frecvent întâlnit în cazul prematurilor din secţiile de neo-natologie sau al copiilor aflaţi în primul an de viaţă şi instituţionalizaţi în servicii medico-sociale de ocrotire (2).

Sărutul şi contactul sexual contribuie la creşterea seropozitivităţii pentru VCM în populaţia generală sau la grupurile cu risc (prostituate, homosexuali). Virusul eliberat intermitent prin spermă şi secreţiile vaginale ale persoanelor contaminate, cu una sau mai multe tulpini, poate să determine apariţia bolii. Din aceste considerente, infecţia cu VCM este încadrată şi în categoria bolilor cu transmitere pe cale sexuală, ceea ce impune aplicarea măsurilor adecvate de prevenţie.

În afară de modalităţile amintite de răspândire a virusului, mai este posibilă apariţia *infecţiilor iatrogene prin transfuzia de sânge şi transplantul de ţesuturi şi organe*. Majoritatea receptorilor de multiple transfuzii, cu un volum mare de sânge, dobândesc infecţia cu VCM în diferite stadii de manifestare. Cele mai multe forme clinice rezultate prin această contaminare sunt asimptomatice sau cu manifestări de sindrom mononucleozic, fiind întâlnite la receptori cu imunosupresie pasageră (nou-născuţi, gravide) sau definitivă (boli cronice, HIV pozitivi) (29). Unii autori au semnalat prezenţa anticorpilor anti-VCM la bolnavii cu diferite forme de cancer şi care au necesitat suplimentarea masei eritrocitare prin sânge transfuzat. Au fost decelate titruri crescute de anticorpi fixatori de complement faţă de tulpina AD-129 de VCM la 16,6% dintre bolnavii cu cancer la o prevalenţă de 73,2% a seropozitivităţii la donatori. S-a constatat că nivelul anticorpilor fixatori de complement faţă de AD-129 de VCM în populaţia României are valori similare cu cele raportate anterior (41). Riscul citomegaliei posttransfuzionale depinde de cantitatea de sânge transfuzat (astfel, după o singură transfuzie, riscul este de 5% şi creşte de 4-5 ori în cazul mai multor transfuzii) şi de starea imunologică; la cei cu deficienţe imunitare acest risc ajunge la 50%, iar boala citomegalică care se dezvoltă are o evoluţie gravă, cu multiple determinări (pulmonare, hepatice). Se admite astăzi că riscul contractării unei infecţii citomegalice posttransfuzionale întrece de 4-5 ori riscul apariţiei hepatitei B posttransfuzionale. VCM este prezent între 36-50% dintre donatorii de sânge, chiar când aceştia prezintă anticorpi anticitomegalici. Există şi ipoteza după care are loc activitatea virusului citomegalic „endogen", aflat în stare latentă după o transfuzie sau intervenţie chirurgicală.

Infecţia cu VCM survine adesea cu ocazia unui *transplant* prin grefă de organ (rinichi, inimă, ficat, măduvă osoasă) şi poate fi de origine exogenă, ca urmare a contaminării prin intermediul organului donat de la un seropozitiv sau ca urmare a unei transfuzii de sânge suplimentare schemei de terapie de susţinere. Riscul hepatitei cu VCM după transplant renal este întâlnit la 45% dintre receptori (4). Gravitatea infecţiei depinde de localizările viscerale ale virusului, fiind mai crescută în cazul celei pulmonare. Ea poate să apară la peste 50% dintre pacienţii care au beneficiat de o grefă de organ (15). La pacientul cu transplant pot fi remarcate trei situaţii: primo-infecţia cu VCM, când receptorul este contaminat prin transplantul însuşi sau printr-un produs celular sangvin; reactivarea infecţiei latente preexistente, ca urmare a factorului precipitant rezultat în urma imunosupresiei dirijate pentru prevenirea sau tratarea fenomenului de rejet şi recontaminarea pacientului cu o nouă tulpină (suprainfecţie) (35).

Factorii de agravare asociaţi sunt: imunosupresia, utilizarea de ser antilimfocitar, a ciclosporinei, a anticorpilor monoclonali (OKT 3) şi FK 506, statusul virologic al cuplului donator-primitor, retransplantul (frecvent întâlnit în cazul transplantului hepatic), fenomenul de rejet şi reacţia grefonului faţă de gazdă (4). Frecvent, organul grefat este preferenţial afectat de infecţia cu VCM (retinite citomegalice la HIV pozitivi, miocardite în transplantul cardiac, aplazie secundară infecţiei în grefa de măduvă osoasă). Bolnavii cu infecţie citomegalică, purtători ai alogrefelor medulare, dezvoltă curent simptomele unei pneumonii interstiţiale cu mecanism probabil imunologic, cu un risc de deces de 85% (11).

Perioada de contagiozitate a surselor de VCM care pot transmite, prin modurile prezentate, virusul la persoanele receptive poate dura (cu intermitenţă) luni, ani sau toată viaţa, virusul fiind diseminat perioade variabile. Infecţia nu conferă imunitate solidă, virusul continuând să fie eliminat din organism şi în prezenţa anticorpilor specifici. Orice deficienţă a imunităţii generale poate induce o reactivare a infecţiei. Din aceste considerente este cunoscută existenţa unor grupuri de populaţie cu risc înalt pentru infecţia cu VCM: copiii născuţi morţi, cu mame contaminate cu VCM în timpul graviditatii, sau copiii cu infecţie congenitală, clinic manifestă; persoanele care se află sub terapie cu medicaţie imunosupresoare, chimioterapie sau au primit organ transplantat şi pacienţii care nu deţin mijloace de apărare specifică faţă de variate infecţii (imunodeficienţe, inclusiv HIV/SIDA) (47).

Semne clinice de recunoaştere

Infecţia cu VCM poate avea manifestări clinice variabile, în funcţie de vârsta, starea fiziologică şi imunologică ale gazdei, cât şi după modalitatea de contaminare (3). *Manifestările clinice la sugar, copil şi adultul tânăr* sunt frecvent asimptomatice. Febra prelungită pentru 15-90 de zile în platou la 38-40°C, cu frisoane moderate ca intensitate, însoţite de o stare de astenie, poate fi prezentă la adultul tânăr. Febra este adesea însoţită de artralgii, cefalee, scăderea în greutate, iar în 25% dintre cazuri se poate asocia cu spleno- şi hepatomegalia şi adenopatia cervicală. În formula sangvină se remarcă apariţia limfocitelor mari, hiperbazofile, hipertransaminazemie, hipergamaglobulinemie, prin creşterea IgM de tip policlonal. Este posibil să se semnaleze şi pneumonia interstiţială, mai ales la imunodeprimaţi, poliradiculonevrita Guillain-Barré, miocardita, pericardita, anemia hemolitică, colita pseudomembranoasă şi colita ulceroasă, gastrita hipertrofică. *Manifestările clinice la imunodeprimaţi*, mai ales la cei cu imunosupresie celulară, se caracterizează prin apariţia corioretinitei, hepatitei, colitei, enterocolitei şi, mai puţin frecvent, pneumopatia interstiţială, meningo-encefalita, glomerulonefrita. În SIDA, infecţia cu VCM apare mai frecvent terminal, iar tratamentul specific antiviral rămâne ineficient. *Manifestările clinice în formele congenitale* sunt consecinţa infecţiei cu VCM *in utero*. În formele cu viremie intensă se poate produce moartea fătului, iar boala congenitală, cu incluziuni citoplasmatice, se exprimă prin prematuritate sau dismaturitate, icter, purpură echimotică, convulsii, paralizii, microcefalie, corioretinită şi pneumopatie interstiţială. Formele congenitale inaparente, cu eliminare urinară prelungită a VCM, pot fi cauza encefalopatiilor cu retard psihomotor la copiii contaminaţi *in utero*. Complicaţiile şi letalitatea crescută în urma infecţiei cu VCM fac ca prognosticul să fie rezervat, mai ales în forma congenitală şi la imunodeprimaţi. În caz de supravieţuire, sechelele neuro-psihice sunt frecvente. Cu excepţia grupurilor cu risc, infecţia cu VCM are un tablou clinic nesemnificativ, cu evoluţie favorabilă.

Prevenţia şi combaterea

Măsurile generale de prevenţie se referă la igienizarea cotidiană şi decontaminarea aplicată în familie, colectivităţi de copii şi secţiile de obstetrică sau pediatrie. Acestea urmăresc, de asemenea, protecţia gravidelor şi nou-născuţilor în contact direct cu persoanele cu infecţie activă, aflate în perioada de virurie sau indirect, prin contact cu obiecte, mâini anterior contaminate. Pentru prevenţia transmiterii infecţiei la făt şi nou-născut, se va efectua controlul femeilor care au dat naştere la copii cu malformaţii ale sistemului nervos central, cu prematuritate sau alte forme clinice, pentru a evita naşterea altor copii cu infecţii cu VCM. O atenţie specială se acordă evidenţierii VCM la gravidele cu promiscuitate sexuală şi infecţii veneriene anterioare, pentru depistarea, din primele luni de sarcină, a infecţiei. În vederea limitării transmiterii VCM pe cale sexuală, vor fi depistate atât femeile, cât şi bărbaţii purtători de virus, pentru a fi informaţi de faptul că sunt contaminaţi şi pot disemina infecţia. Se vor efectua *screening*-uri pentru depistarea donatorilor seropozitivi şi evitarea utilizării produselor contaminate sau a sângelui proaspăt. Transplantul de organe de la persoane seropozitive, va fi interzis în cazurile receptorilor necontaminaţi. Terapia imunosupresivă va fi limitată şi se va reduce durata de aplicare a acesteia şi se vor utiliza anticorpii policlonali sau monoclonali antilimfocitari. La pacienţii HIV pozitivi se vor identifica riscurile de infecţie cu VCM prin utilizarea valorii predictive a nivelului limfocitelor CD4, a viremiei şi viruriei, a antigenemiei pp65, a dozării cantitative a virusului prin PCR în urină şi leucocitele sângelui periferic (6).

Măsurile de prevenţie specială vor include administrarea la persoanele cu risc major a chimioprevenţiei, reducerea preţului de cost al preparatelor utilizate, cât şi a efectelor secundare frecvente. Acest demers prevenţional trebuie să fie precedat de un studiu al sensibilităţii tulpinilor izolate în zona respectivă pentru evitarea emergenţelor formelor mutante apărute după tratamente prelungite. La persoanele cu transplant, se impun două strategii: de administrare a unei terapii imunosupresive, care să prevină sau să trateze rejetul alogrefei, şi o strategie antimicrobiană, care să asigure siguranţă imunosupresiei (27).

Aciclovirul utilizat în prevenţie reduce riscul infecţiei cu VCM şi diminuează prevalenţa suprainfecţiilor la receptorii de transplant renal seronegativi. Cu toate că este complet ineficace în terapia infecţiei cu VCM, rolul său prevenţional a fost recunoscut încă din 1984. Meyers (21) recomandă aciclovirul (1,5 mg/m^2/zi) din ziua a 5-a până a 30-a, în cazul alogrefei medulare atât pentru prevenţia infecţiei cu VCM, cât şi pentru prelungirea duratei de supravieţuire. Un nou precursor al aciclovirului, valaciclovir, cu o mai bună biodisponibilitate, este în prezent recomandat ca urmare a toleranţei mai bune şi a lipsei de toxicitate medulară (8000 mg/zi valaciclovir sau 3200 mg/zi aciclovir din ziua 28 până în a 150-a după o prevenţie comună intravenoasă cu aciclovir 500 mg/m^2 x 3/zi din ziua a 5-a până în a 28-a) (13). Ganciclovirul are o activitate importantă faţă de VCM şi superioară aciclovirului. Numeroase studii efectuate la imunosupresaţi, având o patologie severă determinată de infecţia cu VCM, au demonstrat eficacitatea ganciclovirului pe cale intravenoasă, administrarea lui fiind aprobată de Federal Drug Administration din SUA. Neutropoenia periferică este efectul toxic major al ganciclovirului, ceea ce limitează dozele care pot fi administrate în prevenţia recăderilor. La bolnavii cu SIDA este necesar un tratament de întreţinere prelungit cu ganciclovir, pentru evitarea recăderilor clinice şi virologice cu VCM. Tratamentul recomandat este de 5 mg/kgc x 2/zi timp de 14 zile, cu o schemă de întreţinere de 5 mg/kgc/zi 5 zile din 7.

Preparatul foscarnet a fost recomandat la bolnavii HIV pozitivi, în cură unică, de 14 zile, în doză de atac la pacienţii cu un nivel al CD <100/mm^3. Rezultatele preliminare au demonstrat diminuarea netă a încărcăturii virale de VCM, dar aceasta are o durată limitată în timp. Rifabutinul administrat în doze de 300 mg/zi pentru prevenţia infecţiilor cu mycobacterii atipice, la pacienţii cu nivelul CD4 <50/mm^3, a avut un efect pozitiv prin diminuarea incidenţei VCM (6). Factorii de risc în infecţia cu VCM după transplantul de măduvă sunt deja cunoscuţi: serologia pozitivă pentru VCM la receptorul de transplant, reacţia grefonului contra gazdei (de rejet)

acută sau cronică, pneumopatia cu VCM. Pentru prevenția ultimului factor menționat, studiile de evaluare clinică au demonstrat că asocierea ganciclovurului cu imunoglobulinele, cu administrare intravenoasă anti-VCM, nu reușesc să reducă nivelul de mortalitate de aproximativ 50% înregistrat la acești pacienți. Prevenția sistematică a infecției și bolii cu VCM în grefa de măduvă osoasă se realizează cu 3 preparate: aciclovir, ganciclovir și valaciclovir.

Globulinele hiperimune utilizate în prevenția cu VCM au făcut obiectul mai multor cercetări (39). În cazul transplantelor de organ (renal, cardiac și hepatic), ele diminuează gravitatea infecției cu VCM. Interpretarea acestor rezultate este dificil de realizat din cauza faptului că nivelul anticorpilor neutralizanți ai fiecărei imunoglobuline nu este clar stabilit, iar posologia este variată, de la un studiu la altul. Eficacitatea lor este cea mai crescută pentru cuplul primitor VCM seronegativ-donator VCM seropozitiv, dar modulat prin imunosupresie. Utilizarea imunoglobulinelor cu administrare intravenoasă (IGIV) la pacienții cu transplant a fost prevăzută cu un scop precis de combatere a infecțiilor cu VCM. În acest context, au fost utilizate IGIV standard sau preparate îmbogățite în anticorpi anti-VCM.

Transplantul eterolog de măduvă osoasă prin evaluarea a 8 studii de prevenție: patru studii subliniază că riscul infecției cu VCM poate fi diminuat prin utilizarea IGIV standard sau IGIV hiperimune anti-VCM; în același timp, două dintre studiile menționate raportează un beneficiu cert în limitarea manifestărilor grave ale infecției cu CMV (Tabelul III).

Studiile lui Seattle au avut un rol decisiv în demonstrarea faptului că IGIV pot avea la pacienți, pe de o parte, un rol antimicrobian (diminuarea riscului de septicemie cu BGN) și, pe de altă parte, un rol de imunomodulator (diminuarea riscului de rejet a grefonului) (44).

Transplantul renal. Datele puțin numeroase care există vin în sprijinul indicației utilizării IGIV hiperimune care, administrate prevențional, diminuează manifestările clinice grave ale infecției cu VCM la pacienții seronegativi, care au primit un rinichi transplantat de la donatori seropozitivi. La pacienții cu grefă hepatică sau cardiacă, datele insuficiente din literatură nu permit până în prezent o concluzie fezabilă.

Vaccinoprevenția în infecția cu VCM a debutat în anul 1974, cu un preparat cu *virus viu atenuat*, plecând de la tulpina Ad169, obținută prin culturi de celule diploide umane. Un astfel de vaccin, injectat subcutanat la voluntari, a dus la apariția de anticorpi neutralizanți și fixatori de complement. Nu a fost semnalată diseminarea virusului de către vaccinați. S-a stabilit că vaccinarea persoanelor de sex feminin seronegative cu acest preparat ar asigura reducerea incidenței bolii la femeia gravidă și, respectiv, a infecției neonatale.

Vaccinul cu virus viu atenuat, preparat de Plotkin *et al.* (19), în 1975, pornind de la o tulpină Towne-125 cultivată pe celule diploide umane, administrat subcutanat la voluntari, a determinat o seroconversie la 100% dintre aceștia. Calea de administrare intranazală nu a fost recomandată, din cauza ineficienței răspunsului imunitar. Reacțiile postvaccinale sunt absente, iar persoanele imunizate nu diseminează virusul. Principala indicație a vaccinului o reprezintă gravidele seronegative, receptorii de transplante și imunodepresații.

Utilizarea vaccinului antiinfecție cu VCM este totuși limitată, din cauza datelor insuficiente referitoare la siguranța, toxicitatea, riscul oncogen și posibilitatea ca virusul vaccinal să producă infecții persistente și imunogenitate redusă la persoanele imunosupresate (19).

Tabelul III

Studii clinice care demonstrează eficiența imunoglobulinelor cu administrare intravenoasă în prevenția cu VCM la pacienții cu grefă eterologă de măduvă osoasă (după G. Zanetti – 44)

Autorul	Tipul de IGIV	Număr cazuri	Avantajele utilizării IGIV
O'Reilly	Anti-VCM	55	Da (mai puțin infecțiile determinate de DMV)
Bowden	Anti-VCM	111	Da (mai puțin infecțiile determinate de VCM)
Winston	Anti-VCM	48	Nu (mai puțin pneumoniile cu VCM la 35 pacienți transfuzați)
Kubanek	Anti-VCM	49	Da (mai puțin pneumoniile cu VCM)
Winston	Anti-VCM standard	75	Nu
Bowden	Anti-VCM	85	Nu
Ringden	Anti-VCM	54	Nu
Sullivan	Anti-VCM standard	382	Da (mai puțin septicemia cu BGN, infecții locale, rejetul grefei).

Bibliografie

1. Abarca K., Vial P.A., Zamorano J. *et al.*: Seroprevalence of *Cytomegalovirus* and *Toxoplasma gondii* in health subjects under 30 years old in Santiago, Chile; *Rev. Med. Chile*, 1997, 125, 5, 531-537.
2. Adler S.P.: *Cytomegalovirus* transmission among children in day care, their mothers and care takers; *Pediat. Infect. Dis. J.*, 1988, 7, 279-285.
3. APPIT: Infections virales. Infections Herpès virus. În: *APPIT Maladies infectieuses*, E. Pilly (coord.), Montmorency, Ed. 2M2, 1997, 340-345.
4. Boibieux A., Peyramond D.: L'infection à *Cytomegalovirus* chez le transplanté; *Méd. Hyg.*, 1991, 1905, 2768-2773.

5. Bosnea D., Apetrei C., Covic A., Duca M.: Prevalence of anti-cytomegalovirus IgG antibodies in patients admitted in the dialysis center from Iaşi, Romania. Role of non-invasive samplex; Pub. Vol. rez. VII – Conf. Microbiology, Tomasek, Brno, Cehia, 1998, 17-18.
6. Duval X., Leport C.: Prise en charge des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH; *Lettre Infect.*, 1998, 13, 8, 382-391.
7. Farber S., Wolbach S.B.: Intranuclear and cytoplasmic inclusions („perotozoan-like bodies") in the salivary glands and other organs of infants; *Am. J. Pathol.*, 1932, 8, 123-124.
8. Fjaer R.B., Abrahamsen T.G., Brun A.L. *et al.*: *Cytomegalovirus* infection in neonates. Diagnosis and therapeutic experiences; *Fidsskift for Den Norske Laegeforeming*, 1997, 117, 10, 1460-1464.
9. Gratacap-Cavallier B., Basson J.L., Morand P. *et al.*: *Cytomegalovirus* seroprevalence in French pregnant women: party and place of hirth as major predictive factors; *Europ. J. Epidemiol.*, 1998, 14, 2, 147-152.
10. Gratacap-Cavallier B., Morand P., Dutertre N. *et al.*: *Cytomegalovirus* infection in pregnant women. Seroepidemiological prospective study in 1018 women Isere; *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reproduction*, 1998, 27, 2, 161-166.
11. Grundy J.E.: Virologic and pathogenic aspects of *Cytomegalovirus* infection; *Rev. Infect. Dis.*, 1990, 12, S7, 711-719.
12. Gambarotto K., Ranger-Rojez S., Aubard J. *et al.*: Primary *Cytomegalovirus* infection and pregnant women: epidemiological study in 1100 women at Limoges; *Pathol. Biol.*, 1997, 45, 453-461.
13. Gluckman E., Lotsberg J., Devergie A. *et al.*: Prophylaxis of herpes infections after bone-marrow transplantation by oral acyclovir; *Lancet*, 1983, 2, 706-708.
14. Hirsch M.: Infection à *Cytomegaldovirus*. În: *Principes de Médecine Interne*, editat de Harrison T.R., Ed. Flammarion, Paris, 1996, 693-710.
15. Ho M.: Observations from transplantation contribuing to the understanding of pathogenesis of CMV infection; *Transplantation Proc.*, 1991, 23, S3, 104-108.
16. Hodinka R.L., Fridman H.M.: Human *Cytomegalovirus.* În: *Manual of clinical Microbiology*; ediţia a VI-a, editat de Murray P.R., ASM Press, Washington DC, 1995, 894-994.
17. Hoshiba T., Asamoto A. Jabuki J.: Decreasing seropozitivity of cytomegalovirus of pregnant women in Japan; *Japan J. Clin. Med.*, 1998, 56, 2, 261-264.
18. Iancu L., Azoicăi D., Apetrei C. *et al.*: The significations of *Cytomegalovirus* infection in children; possible new correlations between the infections and atherosclerosis; *J. Med. Prev.*, Iaşi, 1997, 5, 1, 49-55.
19. Ivan A., Azoicăi D.: Vaccinarea antiinfecţie cu citomegalovirus, *Vaccinologie*, Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 162-163.
20. Mazeron M.C., Salmon D.: Le point sur la maladie à *Cytomegalovirus*; *Méd. Mal. Infect.*, 1998, 28, 4, 313-316.
21. Meyers J.D., Reed E.C., Shepp D.H. *et al.*: Acyclovir for prevention of *Cytomegalovirus* infection and disease after allogenic marrow transplantation; *N. Engl. J.*, 1988, 318, 70-75.
22. Mihalache D., Azoicăi D.: Virusul citomegalic. În: *Herpesvirusuri*; Ed. Cantes, Iaşi, 2000, 122-165.
23. Mouto Ho: *Cytomegalovirus*. În: *Principles and Practice of Infectious Disease*; Mandell G.L., Douglas G., Bennett J. (coord.), Ed. Churchill-Livingstone, New York, Edinburg, Londra, Melbourne, 1988, 960-969.
24. Murph J.K., Souza I.E., Dawson J.D. *et al.*: Epidemiology of congenital *Cytomegalovirus* infection: maternal risk factors and molelcular analysis of *Cytomegalovirus* strains; *Am. J. Epidemiol.*, 1998, 147, 10, 940-947.
25. Natali A., Valcavi P., Medici M.C. *et al.*: *Cytomegalovirus* infection in an Italien popoulation: antibody prevalence, virus excretion and maternal transmission; *New Microbiol.*, 1997, 20, 2, 123-133.
26. Noia G., Masini L., De Santies M. *et al.*: Fetal infection from *Rubeovirus* or *Cytomegalovirus*: correlation among maternal serological profiles, invasive diagnostic procedures, and long-term follow-up; *J. Maternal-Fetal Med.*, 1998, 7, 1, 36-42.
27. Numazaki K.: Human *Cytomegalovirus* infection of breast milk; *Immunol. Med. Microbiol*, 1997, 18, 2, 91-98.
28. Numazaki K.: *Cytomegalovirus*-routes of transmission and their clinical significances; *Japan J. Clin. Med.*, 1998, 45, 1, 179-183.
29. Ohto H., Ujiie N.: *Cytomegalovirus* transmission trough blood transfusion to newborn; *Japan J. Clin. Med.*, 1998, 56, 1, 184-188.
30. Ossewaarde J.M., Feskeus E.J., De Vries A.: *Chlamydia pneumoniae* as a risk factor for coronary heart disease in symptom free elderly men, but *Helicobacter pylori* and *Cytomegalovirus* are not; *Epidemiol. Infect.*, 1998, 120, 1, 93-99.
31. Pérol J.: Maladie à *Cytomegalovirus*; *Sem. Hôpit.*, 1977, 53, 472-475.
32. Rauger-Rogez S., Venot C., Aubard J. *et al.*: *Cytomegalovirus*. În: *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*; François Denis, Ed. John Libbery Eurotext, 1999, 214-237.
33. Roşiu M., Moldovan R. *et al.*: Prezenţa infecţiei citomegalice în sud-vestul României; *Analele Inst. Sănăt. Publ. Cercet. Med.*, Timişoara, 1992, 1, 25-28.
34. Rowe W.P.: Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus; *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1956, 92, 418-419.
35. Rubin R.H.: Impact of *Cytomegalovirus* infection on organ transplant recipients; *Rev. Infect. Dis.*, 1990, 12, S7, 754-766.
36. Saillour F., Bernard N., Dequae-Merchadou L.: Predictive factors of occurrence of *Cytomegalovirus* disease and impact on survival in the Aquitaine Cohort in France, 1985 to 1994. Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine; *J. AIDS and Human Retrovirology*, 1998, 17, 2, 171-178.
37. Saughi A., Morgan-Capner P., Hesketh L. *et al.*: Zoonotic and viral infection in fetal loss after 12 weeks; *Brit. J. Obst. Gyneccol.*, 1997, 104, 8, 942-945.

38. Smith M.G.: Propagation of salivary gland virus of the mouse in tissue cultures; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 86, 435-436.
39. Snydman D.R.: Prevention of *Cytomagalovirus* disease with intravenous immune globulin; *Transplant. Proc.*, 1991, 23, 20-25.
40. Stein O., Sheinberg B., Schiff E. *et al.*: Prevalence of antibodies to *Cytomegalovirus* in a parturent population in Israel; *Israel J. Med. Sciences*, 1997, 33, 1, 53-58.
41. Stoian M., Hozoc M., Iosipenco M. *et al.*: Presence of antibodies to human *Cytomegalovirus* in patients with different forms of cancer and in other categories of subjects; *Rev. Rom. Med. Virolog.*, 1987, 33, 2, 153-161.
42. Vochem M., Hamprecht K., Jahn G. *et al.*: Transmission of *Cytomegalovirus* to preterm infants trough breast milk; *Pediat. Infect. Dis. J.*, 1998, 17, 1, 53-58.
43. Voiculescu Gh. M.: Infecţia cu virus citomegalic (boala citomegalică). În: *Boli Infecţioase*, Ed. Medicală, vol. II, 1990, 141-150.
44. Zanetti G., Glauser M.P.: Immunothérapie dans les maladies infectieuses. În: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Paris, 1993, 1-8.
45. *** Compte-rendu du III-e Forum Interdisciplinaire sur les *Herpesviridae*; *Med. Mal. Infect.*, 1998, 28, 12, 979-996.
46. *** *Rapport sur la Santé dans le Monde*, 1998; OMS Genève, 1999.
47. *** CDC: http://www.lth.so/TEXTER/CMV general 2 text, 1999.

Rabia

Constantin Ciufecu, Elvira Sînziana Ciufecu

Date generale

Boală acută a sistemului nervos central al mamiferelor, la om rabia evoluează practic întotdeauna către deces, excepţiile cunoscute şi bine documentate, toate cu tratament pre- sau post-expunere, ridicându-se doar la patru cazuri. Rare sunt şi cazurile de supravieţuire după boala clinică sau după infecţia latentă, abortivă, constatată la unele specii vectoare (câini, animale sălbatice) explicată prin prezenţa unei imunităţi câştigate, demonstrată serologic. Rabia, boală contagioasă, estę semnalată încă de la începuturile istoriei scrise, ca de exemplu în codul premozaic de acum 5 milenii (decese după muşcături de câine) sau recunoaşterea rabiei la câine şi la animalele domestice, de către Democrit, acum 2500 ani. Cazurile semnalate au fost, de regulă, individuale şi rareori epizootice. În Evul Mediu au fost descrise epizootii, în secolul al XII-lea, la lupi, şi mai ales în secolul al XVIII-lea şi XX, la lupi, vulpi şi câini. După cel de-al doilea Război Mondial, este semnalată epizootia vulpilor care s-a extins de la Est la Vest, cu viteză anuală de 30-50 km. Originea virusului rabiei şi a celorlalte lissavirusuri este probabil Lumea Veche, primele descrieri şi semnalări din America (Nord, Sud, Mexic) datând de la începutul secolului al XVIII-lea. „Exportul" virusului din Lumea Veche a avut loc în repetate rânduri, cu ocazia valurilor succesive de emigranţi, colonişti. Asemănările genetice dintre tulpinile celor două zone susţin ipoteza „importului" transatlantic. În Africa, izolări repetate ale unor lissavirusuri, înrudite genetic şi antigenic cu virusul rabiei, susţin ipoteza genezei locale africane, rezultat al adaptării evolutive. În 1879, Galtier utilizează iepurele domestic ca animal de experienţă, ceea ce facilitează studiile lui Pasteur, Roux, Chamberland, care au condus la apariţia primului vaccin antirabie preparat din măduvă spinală de iepure infectat cu virus fix (incubaţia uniformă, fixă, comparativ cu incubaţia variabilă a virusului de „stradă" sălbatic), desicată, astfel încât, în funcţie de durata desicării, se obţineau grade de virulenţă diferite până la atenuare, vaccinând fără să omoare. În 1908, Fermi propune un vaccin cu virus omorât prin tratare cu substanţe chimice, iar Semple, în 1919, vaccinul inactivat cu virus omorât cu fenol, materialul vaccinal fiind reprezentat de creierul infectat de oaie; utilizat pe scară mondială timp de peste 65 ani, este înlocuit apoi cu vaccinul preparat pe creier de şoarece nou-născut, tratat cu betapropiolactonă. În 1970, se obţine vaccinul preparat pe culturi de celule diploide umane, sigur şi eficace, preferat din ce în ce mai mult, pentru uz prevenţional şi terapeutic. Utilizarea combinată post-expunere a vaccinului, a serului antirabie şi a tratamentului local este susţinută de acele cazuri care, deşi tratate corect post-expunere numai cu vaccin, au evoluat către manifestări clinice şi deces. Tehnica standard, de referinţă pentru diagnosticul de laborator al rabiei rămâne identificarea histopatologică, reprezentată şi în prezent de imunofluorescenţă, metodă rapidă, sensibilă şi specifică. Scurta istorie evidenţiază eforturile medicinei, care a considerat omul o victimă, târziu apărând preocupările de control eficace a rezervorului. Mai puţin susţinută, supravegherea circulaţiei virusului rabic rămâne necesară pentru a cunoaşte pericolul expunerii omului, în vederea iniţierii măsurilor de prevenţie.

Agentul etiologic

Virusul rabiei aparţine familiei *Rhabdoviridae*, patogeni ubicvitari, zoonotici şi foarte infecţioşi. Familiei îi sunt recunoscute genurile: *Veziculovirus*, cu virusul stomatitei veziculare; *Lyssavirus*, reprezentat de virusul rabiei şi de virusurile înrudite (virusul rabiei clasice; virusul Duvenhage; virusul 1 şi 2 al liliacului european; virusul liliacului australian; virusul liliacului din Lagos şi virusul Mokola); genul *Ephemerovirus*, cu tulpina prototip, virusul efemeric bovin înrudit antigenic cu

veziculovirusul, virusul Lagos şi alte rhabdovirusuri neclasificate, izolate de la ţânţari şi păsări; probabil verigă intermediară evolutivă între artropode şi mamifere; *Piscivirus*, reprezentat de virusul necrozei infecţioase a peştelui. Virusul rabiei are forma unui glonte (cilindru cu o extremitate plană şi cu cealaltă rotunjită), cu dimensiuni de 180/75 nm. Este constituit din ARN 3%; proteine – 64%; carbohidraţi – 13% şi 20% lipide. Prezintă nucleocapsidă (ribonucleoproteină virală) şi un înveliş viral, derivat din membrana plasmatică celulară. Nucleocapsida este constituită din genomul viral strâns legat de nucleoproteine (numai ribonucleoproteina intactă este infecţioasă, ARN-ul viral nefiind infectant). ARN-ul genomic conţine 5 gene (N, M1, M2, G şi L) separate de secvenţe necodificante, delimitate de semnalele start şi stop. Nucleoproteinele sunt reprezentate de proteinele N, M1 şi L.

Proteina N este o proteină fosforilată (450 aminoacizi), căreia i s-au detectat 3 situsuri antigenice şi epitopi imunodominanţi pentru limfocitele Th, unul dintre cei trei epitopi fiind inductor de protecţie imună. Proteina N protejează ARN-ul genomic şi are un rol în replicare, asamblare şi în capsidare. *Proteina M1* (297 aminoacizi) este o proteină majoră fosforilată, căreia i-au fost identificate două situsuri antigenice şi epitopi imunodominanţi pentru limfocitele Th şi citotoxice. Are rol de cofactor reglator în replicare. *Proteina L* (2130-2150 aminoacizi) are funcţia de polimerază ARN-ARN dependentă (transcriptază, replicază). *Învelişul virusului* este dublu, cu structură lipidică, pe suprafaţa sa apar proeminent nişte spiculi, proiecţiile exterioare ale glicoproteinei G, iar către interior este dispusă proteina matriceală – M2. *Glicoproteina G* este implicată în ataşarea şi pătrunderea în celulă, în inducerea de anticorpi neutralizanţi, în patogenitate şi neurovirulenţă. *Proteina M2* este responsabilă de forma de glonte a virionului şi are rol în morfogeneza şi în inhibarea transcrierii în celulele gazdă, într-un anumit moment. Toate proteinele virale pot fi considerate antigene virale cu implicare diferită în răspunsul imun. Astfel, glicoproteina G este inductoare de anticorpi neutralizanţi şi hemaglutinoinhibanţi şi este implicată în răspunsul limfocitar TCD4 helper şi CD8 citotoxic; proteina N induce predominant răspunsuri de tip celular şi se poate comporta ca un superantigen, iar anticorpii anti-N se detectează prin RFC, imunoprecipitare sau ELISA. Virusul rabiei, considerat un tip antigenic unic, prezintă patru serotipuri principale: serotipul 1, tulpina prototip de virus virulent (virus de „stradă", virus fix); serotipul 2, tulpina prototip virusul liliacului de Lagos; serotipul 3, tulpina prototip Mokola (izolată de la rozătoare şi câini) şi serotipul 4, tulpina prototip Duvenhage (izolată de la om şi liliac). Prin analiză genetică, s-au constatat diferenţieri minime între virusul rabic şi virusurile înrudite, la nivelul genelor N şi GP constituindu-se şapte genotipuri, repartizate în două grupuri. *Procesul epidemiologic* poate fi influenţat de caracteristicile biologice ale virusului; rabia umană reprezintă o colaterală, un fund de sac pentru virus, transmisia de la o persoană la alta nefiind admisă; cu toate acestea, prezenţa virusului în ţesutul cornean, nevascularizat, a permis transmiterea prin transplant cornean (se cunosc deja 8 cazuri în SUA şi Iran). Progresul cercetării a permis diferenţierea virusului serotip unic în variante ale lissavirusurilor. Aceste variante circulă stabil într-un teritoriu, fiind deci perpetuate de diferite specii surse, ca urmare a adaptării evolutive benefice speciei; în epizootologie se delimitează astfel zone regionale, zone cu turbare numai la raton-enot sau la sconcs (SUA), cu o aceeaşi variantă circulantă printre membrii speciei sursă, dar care transmit turbarea şi la pisică, modificând modelul epidemiologic local. Un alt exemplu îl constituie turbarea canină din Mexic, care s-a transmis la coioţi în SUA, iniţiindu-se o adevărată epizootie, cu persistenţa virusului în populaţia acestor animale. Transmiterea în populaţia de animale-sursă de virus este influenţată de modificările comportamentului socio-biologic al speciei (furie, agresivitate, muşcături, apropierea posibilă a unui animal sănătos de animalul cu turbare paralitică). Unele variante se multiplică intens în glandele salivare, dovadă fiind concentraţia ridicată a virusului eliminat prin salivă. Neurotropismul marcat permite virusului evitarea sistemului imun, tranzitarea neuronală lentă, cu incubaţia lungă. Interesantă este şi strategia de supravieţuire a virusului în cazul existenţei solitare pe anumite perioade (vulpea în zona arctică), caz în care „rezervorul" îşi caută partenerul pentru împerechere, copulaţia la carnasiere şi lilieci fiind precedată de muşcături, contacte ale mucoasei bucale, ceea ce înlesneşte transmiterea.

În materialul nervos şi în glandele salivare virusul rabiei rezistă la +4°C timp de câteva săptămâni. Îşi pierde infectivitatea, în suspensia 1/100 de material nervos la 45°C în câteva ore, la 56°C într-o oră şi la 100°C în 2 minute. Este rezistent la –190°C (în creier de iepure) peste 3 luni. Desicarea rapidă şi controlată (liofilizarea) îi menţine viabilitatea, pe când desicarea lentă, la 22°C, îi scade virulenţa. Este inactivat de ultraviolete, lumină solară, razele X, de solvenţii lipidelor (eter, desoxicolat de sodiu) şi de tripsină; fenolul, formolul (0,5-4%) îi atenuează virulenţa. În glicerină neutră, la 4°C, se conservă luni de zile. Nu există încă substanţe care să fie active faţă de virusul rabiei (eşecul tratamentului rabiei declarate).

Multiplicarea virală are loc în citoplasma celulei gazdă, iar ataşarea se face prin glicoproteina G, intrarea în celulă, internalizarea având loc în endozom, unde la un pH acid se produce fuziunea învelişului viral cu endozomul; astfel, ribonucleoproteina eliberată în citoplasmă va migra retrograd pe axoni până la neuroni (celula ţintă), replicarea având loc în citoplasmă. ARN-ul genomic constituie matriţa pentru transcrierea ARN-ului mesager şi sinteza proteinelor structurale şi nestructurale; consecutiv acesteia are loc replicarea ARN-ului genomic şi sinteza ARN-ului progen. Asamblarea şi eliberarea din celulă se fac prin înmugurire. Sintezele virale conduc nu numai la producerea de virioni maturi infecţioşi, ci şi la virioni defectivi cu genom incomplet. Virusul rabiei creşte relativ greu în culturi de organe şi culturi celulare, necesitând perioade lungi de adaptare şi un inocul bogat. Efectul citopatic nu este specific, manifestându-se prin detaşarea celulelor infectate, cu aspecte de îmbătrânire. Sunt folosite: culturile primare de rinichi de şoarece, hamster, câine, porc, fetus bovin, neuroni corticali şi ganglioni spinali de şoarece sau de om; culturile diploide umane (WI 38; MRC 5; HEL) sau simiene (JKLL-2); liniile celulare continue (BHK; CEF; McCoy; Vero etc.). Celulele pot fi infectate persistent, manifestându-se prin eliberarea virusului în lichidul de cultură, continuu sau ciclic; sinteza de virus poate fi maximă la primul pasaj şi

diminuată la următoarele. Persistenţa se caracterizează întotdeauna prin prezenţa incluziilor citoplasmatice Babeş-Negri şi a particulelor defectiv interferente. Virusul rabiei este patogen pentru mamiferele sălbatice sau domestice, cele mai receptive fiind vulpile şi pisicile. Păsările (găini, raţe, porumbei) sunt mai puţin receptive. Batracienii sunt rezistenţi (în creierul ţestoaselor se menţine 150-300 zile). În infecţia experimentală se folosesc hamsterul, şoarecele, cobaiul, câinele şi şobolanul adult, manifestarea clinică fiind de encefalită. Cel mai convenabil animal de laborator rămâne iepurele (uşor manevrabil), inoculat intra-cerebral sau subcutanat cu virus de stradă, care, după o incubaţie de 16-30 zile, prezintă paralizii, urmate de comă, concentraţia virusului în creier fiind foarte mare. Trecerile succesive intracerebrale stabilizează caracterele patogene, obţinându-se virusul fix, cu incubaţie stabilă ca durată.

Procesul epidemiologic

Analiza epidemiologică presupune obţinerea unor informaţii corecte şi fiabile, ceea ce garantează datele care să reflecte realitatea. Rabia, la om, este supusă regulamentului de raportare obligatorie şi nominală în cele mai multe ţări ale globului, inclusiv în România, unde este considerată boală din grupa A. Cazurile de rabie la animale domestice sau sălbatice sunt raportate de reţeaua sanitar-veterinară. OMS-ul publică trimestrial *Rabies Bulletin of Europe*, cu numărul şi distribuţia animalelor turbate, iar prin Unitatea de Sănătate Publică Veterinară, în asociere cu PAHO, colectează informaţii pe ţări şi regiuni privind mortalitatea la animale, oameni, numărul celor expuşi şi numărul de doze de vaccin distribuite. Rabia, la om, este considerată fatală în 100% din cazuri. Incidenţa se suprapune prevalenţei, dată fiind evoluţia acută a turbării. Sunt ţări unde numărul deceselor raportate este inferior celui real. Chiar în Statele Unite, au fost raportate în ultimii ani 6 decese de turbare, diagnosticate cu mult după cele atribuite altor cauze. În zonele cu rabie canină, expunerea omului şi incidenţa cazurilor pot fi corelate cu epizootologia locală; însă relaţia între cazurile de rabie la animalele sălbatice şi mortalitatea la om nu este recunoscută, fiind acceptată doar în cazul epizootiilor şi mai puţin în caz de enzootie. Un exemplu îl constituie epizootia de rabie care a evoluat în statul New-York, în 1990, cu un număr record raportat la enoţi, însoţită de creşterea dramatică a cazurilor de muşcături la oameni, care au solicitat tratament post-expunere (de la 89 în 1989 la 324 în 1993).

Se cunosc doar 4 cazuri de rabie tratată la om cu succes, din care două cu sechele importante. Morbiditatea ar putea fi mai bine cunoscută prin raportarea numărului de cazuri care au necesitat tratamente post-expunere, iar uneori aceasta poate fi aproximată prin numărul de doze de vaccin şi de imunoglobuline specifice distribuite. Infomaţiile seroepidemiologice sunt efectuate prin reacţii de neutralizare la şoarece, RFFIT („Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test"), de hemaglutinare şi testul ELISA, care este mai puţin sigur şi cu specificitate redusă în cazul titrurilor joase de anticorpi. Încă nu se cunoaşte care este titrul protector la om şi animal; activitatea protectoare a serului este prezumată şi bazată pe creşterea în dinamică a titrului serului, determinată prin testul rapid de inhibare şi reducere a focarelor de imunofluorescenţă. Un titru egal cu 1/5 (0,5 UI /ml) sau mai mare va fi verificat la 6 luni şi 2 ani în cazul persoanelor expuse, ca o indicaţie a prezenţei unui nivel de imunitate de bază; dacă titrul scade şi riscul este redus, se administrează o doză; se administrează două, la interval de trei zile, dacă riscul este mare. Prevenţia cu Ig specifice nu este recomandată. Indivizii preimunizaţi, după expunere, vor fi imediat trataţi, pentru a evita apariţia bolii. Nu este exclus ca imunitatea să se dobândească nu numai prin expuneri fără muşcătură, ci şi, rareori, după expuneri repetate cu doze foarte mici de virus al rabiei, pe cale subcutanată. Aşa se pare că s-a întâmplat într-o populaţie amazoniană expusă muşcăturilor liliacului hematofag, care a indus rabia şi decesul unor indivizi ai respectivei populaţii, în timp ce alţii au beneficiat de o imunitate dobândită după infecţia inaparentă sau clinică, dependentă de doza infectantă, locul muşcăturii, varianta circulantă de virus. Fenomenul este întâlnit la animalele sălbatice (sursă de virus), expuse infectării cu acesta şi care prezintă o prevalenţă joasă a anticorpilor specifici. Studiile epidemiologice nu se pot baza decât pe cazurile confirmate cu ajutorul laboratorului (boală sau deces). Manualul de tehnici de laborator în diagnosticul rabiei editat de OMS include metodele de colectare, preparare, transport al specimenelor, prelevarea organelor – ţesuturilor, examenul histopatologic, inocularea la animal, imunofluorescenţa, serologia, culturile de celule, microscopia electronică, identificarea antigenică şi genetică, tehnici standard, deci acceptate şi recomandate. Necesară însă pentru epidemiologi este cunoaşterea limitelor metodelor, pentru o corectă interpretare. Astfel: evidenţierea corpusculilor specifici, intracitoplasmatici Babeş-Negri poate lipsi în 25-33% din cazurile de rabie, mai mult, pot apărea artefacte şi incluzii produse de alte virusuri; inocularea la şoricelul nou-născut sau sugar necesită confirmarea, pentru a elimina drept cauză alţi agenţi virali prezenţi în specimenul de cercetat sau infecţiile intercurente ale coloniei de şoareci; culturile celulare continue (neuroblastom murin) sunt la fel de sensibile ca inocularea la animal, fiind necesară însă confirmarea; imunofluorescenţa detectează antigenul în ţesuturi examinate, rapid fiabil, specific, sensibil, economic, dacă cititorul este experimentat. Există reacţii încrucişate cu alte lissavirusuri cum au fost semnalate în unele zone din Africa şi Europa.

Diagnosticul se efectuează şi prin izolarea virusului, prin imunofluorescenţa materialului bioptic şi creşterea de 4 ori a titrului între cele 2 seruri prelevate, în dinamică, dacă nu s-a administrat anterior ser sau vaccin. În LCR, anticorpii apar numai în infecţia rabică. Testele se repetă, deoarece rezultatele negative nu elimină suspiciunea. Detectarea acidului nucleic (revers transcriere, copie ADN, amplificare genomică RT-PCR) este o tehnică foarte sensibilă, dar pot apărea reacţii fals pozitive sau rezultate fals negative. În ţesuturile fixate (formol, Bouin), identificarea nu reuşeşte în 100% din cazuri, ceea ce impune utilizarea reacţiei ELISA cu anticorpi monoclonali şi RT-PCR.

Epidemiologic şi epizootologic este recunoscut faptul că rabia este o zooantroponoză cu focalitate naturală şi cu un spectru larg de animale care pot constitui surse de virus pentru om. Toate animalele cu sânge cald, inclusiv păsările, sunt receptive şi deci pot transmite, teoretic, deşi nu toate cazurile de rabie se constituie în sursă de virus. Rabia reprezintă la unele specii o

colaterală, un accident fără importanţă epizoo-epidemiologică. Gazdele predominante sunt mamiferele carnivore şi liliecii hematofagi. Câinele este sursă în Asia Ecuatorială, America Latină şi Africa. Vulpea, în zonele arctice, Canada Estică, Europa Centrală şi de Est, Orientul Mijlociu. Câinele enot (raton), în Europa de Est şi Vestul SUA. Coioţii, în America Latină şi Vestul SUA. Sconcsul, în Centrul SUA şi Canada. Mangusta în Asia, Africa, zona Caraibelor. Lupii, şacalii şi felinele pot transmite virusul rabiei intraspecie, dar şi interspecie, pe perioade determinate, specii care însă nu pot perpetua infecţia sau reprezenta gazda pentru varianta virală unică, zonală.

Sursa de agent patogen. În cazul speciilor importante din punct de vedere epizoo-epidemiologic, sursa este reprezentată de animalul bolnav, ca şi în cazul cheiropterelor, care pot fi însă considerate şi purtători sănătoşi, de vreme ce elimină virusul prin salivă cu mult înainte de apariţia bolii. Liliacul hematofag constituie o sursă importantă în zona Americii de Sud şi Centrală; prezintă o incubaţie foarte lungă, perioadă în care excretă virus, aria geografică în care transmite fiind destul de mare. Se hrăneşte cu sângele bovinelor, cabalinelor, omului (muşcături nedureroase la ureche şi haluce în timpul somnului). Deoarece acest liliac nu muşcă animalele carnasiere sălbatice sau domestice, turbarea la acestea, în respectiva zonă, poate lipsi. Liliacul insectivor, fructivor şi carnivor reprezintă sursă de virus şi în zona liliacului hematofag; este semnalat în America de Nord, SUA, Canada, Germania, Turcia, Thailanda. În zonele enzootice, până la 15% din efectivul coloniilor de lilieci sunt purtători ai virusului, care persistă şi în perioada hibernării, în grăsimea brună interscapulară. Fauna locală, condiţiile sociale şi economice determină tipul epizootologic în focarul sălbatic şi domestic. În cadrul unei biocenoze, sursa poate fi constituită de mai multe specii, dar nu toate reprezintă factorul principal de transmitere intra- şi interspecific şi la om. De regulă enzootia este susţinută de o specie sensibilă şi suficient de densă.

Atât *incidenţa*, cât şi *letalitatea* prin rabie înregistrează niveluri variabile, în funcţie de ţară şi de zona geografică. Decesele la om variază, de asemenea, în funcţie de zonă, de la câteva zeci (America de Sud), sute (Asia de Sud-Est), câteva cazuri până la zero cazuri anual (Europa de Vest etc.). Incidenţa rabiei la animale variază în timp şi zona geografică. În SUA, în anul epizootic 1993 s-au înregistrat 9.495 cazuri de turbare la animale (enot, sconcs, vulpe, coiot, câine), din care 291 la pisică. În Europa, înainte de al II-lea Război Mondial, câinele reprezenta specia cea mai afectată de turbare, pentru ca, după război, turbarea să apară la vulpe, valul epizootic din Polonia extinzându-se treptat spre nord, vest şi sud şi în Germania de Est, Danemarca, Belgia şi Franţa (1966-1968), Elveţia, Austria, Cehoslovacia, Ungaria, Croaţia şi Voivodina (1977). Rabia la animalele sălbatice ajunge până la 90% din cazurile raportate. Astfel, în Franţa, în 1969, din 344 cazuri de turbare, 200 aparţineau vulpilor şi 104 bovinelor. Vulpea reprezintă specia de maximă importanţă în Europa, deoarece are receptivitate crescută, trăieşte în colonii, este prolifică, efectivele refăcându-se în 3-4 ani, ceea ce imprimă epizootiei un caracter ciclic, favorizând transmiterea la pisică, câine şi om, şi are importanţă economică prin mortalitatea crescută la animalele de fermă sau cele pentru vânat.

În România, rabia a fost răspândită în întreaga ţară fără delimitări exacte; predomină la lup în Nordul Transilvaniei şi la câine în Câmpia Dunării. În 1947, s-au înregistrat 465 cazuri de rabie umană, scăzând apoi la câteva zeci şi la zero în 1972. Rabia la om a fost, până în 1965, transmisă preponderent de câine, ulterior de vulpe şi pisică. S-a înregistrat, de asemenea, creşterea frecvenţei rabiei la ovine şi bovine. Nu se cunosc toate cazurile de rabie la animalele sălbatice, dar se ştie că aria principală de răspândire este nordul Moldovei (Suceava, Botoşani) spre sud (Vaslui, Galaţi, Vrancea, Brăila) de-a lungul Prutului şi Siretului până în Deltă. În Muntenia şi Oltenia, cele mai multe cazuri apar la vulpe. În România, sursele de virus al rabiei sunt, în ultimul deceniu, în ordine descrescândă, vulpea, pisica, câinele, lupul, bursucul, râsul, pisica sălbatică, dihorul şi căpriorul. Cazuri de rabie la animalele sălbatice şi domestice au fost semnalate în toată ţara; în 1978, apar primele cazuri în apropierea Bucureştiului, apoi în Prahova, Giurgiu, Dâmboviţa, Argeş, iar după 1992, în Oltenia. Un aparent paradox este reprezentat de prezenţa cazurilor de rabie la animale numai în apropierea Bucureştiului, deşi numărul câinilor comunitari nevaccinaţi este considerabil. O explicaţie sugerată poate fi eventuala rezistenţă a acestora la virusul vulpii.

Rabia este prezentă pe tot globul, la animalele sălbatice, domestice şi la om, dar sunt multe ţări din al căror teritoriu virusul rabiei a fost eliminat. În evoluţia rabiei nu se constată o manifestare sezonieră. Creşterea numărului de tratamente post-expunere, distribuite în anul calendaristic, asociată cu activităţile omului în mediul extern şi densitatea şi mişcarea animalelor într-o zonă dată, poate furniza informaţii epizoo-epidemiologice. Rabia este întâlnită la toate vârstele, înregistrând însă mai multe decese în perioada copilăriei, în relaţie cu animalele domestice, şi la adulţi – având ca sursă animalele sălbatice. Sexul feminin este mai puţin afectat, diferenţa fiind şi mai mare când sursele sunt sălbatice. Frecvenţa deceselor, mai ridicată la băieţi, este explicată prin comportamentul agresiv al acestora. Decesele în relaţie cu sursa sălbatică, se corelează cu profesiile expuse, şi acestea aparţinând sexului masculin. Virusul rabiei nu are o virulenţă care ar putea fi corelată cu vârsta, sexul, profesia, rasa, factorii genetici şi nutriţionali.

Rabia este o boală cu focalitate naturală, iar aspectul acesteia este dependent de fauna biotopului respectiv şi modificările pe care le înregistrează aceasta. Rabia la lup a produs şi produce în unele zone geografice epizootii cu frecvente cazuri umane (lup → câine → animale domestice), iar reducerea densităţii acestor animale a determinat apariţia bolii la vulpi, cum este cazul Europei. În alte zone, focalitatea este întreţinută de coiot, sconcs, enot, şacal, liliac sau de maimuţă (Ciad, Gabon, Nigeria, Laos, Indonezia). Condiţiile economico-sociale influenţează procesul epidemio-epizootologic, prin activităţile omului care pot determina dezechilibrul speciilor, modificări ale biotopului, iar rabia la om este condiţionată şi de nivelul cultural general şi de cel al educaţiei pentru sănătate.

Moduri şi căi de transmitere. Virusul rabiei se transmite prin saliva animalului bolnav, numai după ce s-a produs invazia creierului, adică cu câteva zile înainte

de debutul clinic. Virusul nu pătrunde prin pielea intactă. Alte căi, în afara muşcăturilor suspectate uneori, nu au importanţă epidemiologică (contaminarea mucoaselor cu material infectant; transplantul de cornee infectată; aerosolii prezenţi în peşterile unde se adăpostesc liliecii sau în laboratoare). În transmiterea la om nu este implicată nici calea orală, nici cea transplacentară. Transmiterea virusului rabiei se realizează în mod cert prin muşcături, ceea ce subliniază importanţa carnasierelor sălbatice sau domestice. Gravitatea muşcăturii depinde de profunzime, de sediu (cap, ceafă sau membre), zone bogat inervate, de agresivitatea speciei (lupul muşcă profund şi multiplu – cu mortalitate la om de 100%). Lupul muşcă în regiunea extremităţii cefalice, celelalte animale sălbatice sau domestice mai ales la mâini (omul se apără). Copiii, având o statură joasă, sunt muşcaţi mai ales la cap. Muşcăturile prin îmbrăcăminte nu sunt grave, fapt dovedit şi prin decesele mai frecvent semnalate la femei muşcate de gambe care, de regulă, sunt neprotejate.

Receptivitatea este dependentă de particularităţile de patogenitate şi natura imunităţii. Virusul rabiei pătrunde prin muşcătura animalului bolnav o dată cu saliva infectantă. Persistă şi se multiplică la locul inoculării, în miocite (faza de eclipsă, extraneuronală) sau infectează direct terminaţiile nervoase. Pătrunderea în sistemul nervos se face prin ataşare de receptorii de acetilcolină de la nivelul plăcii neuromusculare, după care trece în axoplasma neuronilor periferici, diseminându-se centripet (neuroprobazie), cu o viteză de 3 mm/oră, către SNC, către situsurile care au conexiuni directe cu locul de inoculare. Multiplicarea virală are loc în citoplasmă, la nivelul corpilor lui Nissl. Virionii progeni înmuguresc pe membranele citoplasmatice, nucleocapsidele virale (corpusculii Babeş-Negri), fiind localizate în citoplasmă. Transportul virionilor progeni se face la nivelul sinapselor pe cale axodendritică şi axosomatică. Diseminarea induce encefalita, înainte de organizarea răspunsului imun al gazdei, fiind afectate zonele motorii, căile piramidale, extrapiramidale şi formaţiunea reticulară. Virusul se localizează, predilect, în situsurile anatomice care, afectate, determină tulburări de comportament, hiperexcitabilitate, iritabilitate, agresivitate. Generalizarea în sistemul nervos şi în organe se face prin septinevrită şi, astfel, virusul este prezent în glandele salivare, tractusul respirator, muşchiul cardiac, pancreas, suprarenală, retină, cornee, foliculii piloşi şi terminaţiile nervoase din mucoasa nazală şi orală. Faptul că virusul îşi omoară gazda demonstrează că este un parazit imperfect adaptat, modificările de comportament (agresivitatea) ale animalului turbat subliniind în schimb adaptarea ecologică, de transmitere înainte de deces.

Leziunile histopatologice sunt de tip inflamator, fără specificitate, majoritatea lor întâlnindu-se în substanţa cenuşie. În măduvă, infiltraţiile monocitare sunt prezente mai ales în substanţa cenuşie din coarnele anterioare şi sunt urmate de apariţia degenerării neuronilor, celulelor gliale, endoteliului vascular şi epiteliului epenidimar. Corpii Babeş-Negri, reprezentaţi de nucleocapside şi virioni, pot fi detectaţi în orice segment al sistemului nervos, preferenţial în cornul lui Amon (hipocamp), dar şi în cerebel şi nucleii centrali. Evoluţia fatală a rabiei la om demonstrează *absenţa unei apărări imune eficace*, iar receptivitatea se corelează cu specia (păsările, reptilele, aricii sunt mult mai rezistenţi), tulpina de virus, concentraţia virală, calea şi locul inoculării. Se admite că doze mici repetate de virus inoculate prin muşcături induc rezistenţa (din lotul de câini supuşi unor muşcături rabigene repetate, se selecţionează indivizi rezistenţi). Tulpinile virale variază nu numai ca virulenţă, ci şi ca inductori puternici sau slabi de imunitate. Antigenele protectoare principale sunt glicoproteina G şi proteina N; cea dintâi induce apariţia de anticorpi neutralizanţi prezenţi în ser de la debutul bolii mai ales în forma cu incubaţie lungă, şi în l.c.r. şi creier. Nu se poate face o corelaţie între nivelul de anticorpi şi protecţie. Mecanismele efectoare ale imunităţii umorale sunt citoliza celulelor infectate, mediată de complement, ca şi cea dependentă de anticorpi. Răspunsul antiproteină N nu este seroneutralizant, se detectează prin RFC, ELISA, I.F. şi imunoprecipitare. Răspunsul celular imun limfocitar de tip TCD4 şi TCD8 este indus de ambele proteine (G şi N). Ribonucleoproteina induce, de asemenea, protecţie imună, primară, dar şi încrucişată. Nu acţionează prin anticorpi seroneutralizanţi, ci prin stimularea producţiei de interferon care inhibă replicarea virală.

Semne clinice de recunoaştere

Incubaţia este de 14-100 zile şi, cu unele excepţii, de 1, 3, 5 şi chiar 10 ani. Incubaţia lungă asigură succesul vaccinării. *Stadiul prodromal* durează 2-4 zile cu simptome nespecifice, febră moderată, anorexie, cefalee, greţuri, dureri faringiene, parestezii în zona muşcăturii, nervozitate, anxietate. *Perioada de stare* se manifestă prin două forme clinice principale. *Rabia furioasă*, spastică, cu excitaţie psihomotorie, hiperestezie cutanată, halucinaţii, hipersalivaţie, hipersudoraţie, dilataţie pupilară. Hidrofobia este caracteristică rabiei umane (spasme faringiene). Febră de 40-41°C, neregularităţi ale pulsului şi tensiunii. Decesul survine în 3-4 zile. *Rabia paralitică* debutează cu parestezii şi dureri în membre, paralizii flasce, ascendente până la nervii cranieni, disfuncţii sfincteriene. Rară la om, evoluează în 5-6 zile spre deces. În cazul rabiei de laborator, determinată de virusul rabic fix, evoluţia este spre deces, cu paralizii ascendente, bulbare. La animale se întâlnesc aceleaşi două forme de manifestare (bovine, cabaline, porcine, ovine, carnasierele sălbatice), sfârşitul letal fiind determinat de paralizii generalizate. La lilieci, turbarea este inaparentă sau furioasă. Câinele, după o incubaţie de 20-60 zile, prezintă febră, agitaţie, halucinaţii auditive, vizuale, sialoree, lătrat răguşit, deglutiţie dificilă, pervertirea gustului (înghite paie, hârtie, pietre). Nu prezintă hidrofobie, fuge de acasă, devine agresiv, iar paraliziile apar în final. La animale, simptomul major este schimbarea comportamentului. La baza suspiciunii de rabie se află diagnosticul clinic şi anamneza. Rabia este predominant sporadică, se suspectează în orice caz de encefalită, mai ales în zona endemică, dacă expunerea este documentată. Diagnosticul diferenţial se face cu encefalită herpetică, arbovirală sau polimielitică. În situaţii deosebite, rabia se poate manifesta endemic sau rareori sub aspectul unor focare epidemice, ca de exemplu când mai multe persoane sunt muşcate de lupul bolnav de rabie.

Prevenție și control

Strategia prevenției include ancheta epidemo-epizootalogică, tratamentul corect post-expunere, vaccinarea antirabie a animalelor (reducerea densității animalelor carnivore în zonele cu risc rabigen) și supravegherea zooepidemiologică a focarelor naturale. Vaccinarea cu virusul rabiei viu atenuat-modificat al vulpilor s-a soldat cu eliminarea rabiei în zona respectivă. Imunizarea *per os* s-a dovedit mai puțin eficientă în cazul unor carnasiere cum ar fi câinele enot și sconcsul, ceea ce a impus utilizarea altor tipuri de vaccin, cu virulență redusă și cu eficacitate mai mare pe cale orală; de exemplu: vaccinul recombinant VRG (virus vaccinal purtător al genei glicoproteinei G). Vaccinul poate fi distribuit în momeli alimentare (5-10 la hectar) la dispoziția carnasierelor faunei locale. Animalele capturate după vaccinare s-au dovedit rezistente la reinfecție timp de 6-12 luni. Nu s-au înregistrat accidente la mânuitorii de momeli. Viitorul controlului rabiei la animale pare să depindă de *vaccinurile recombinante. Prevenția generală* continuă să asigure reducerea numărului de carnivore sălbatice și vaccinarea pe cale orală, în momeli adecvate respectivelor specii, cu vaccinuri vii atenuate cultivate pe culturi celulare. În cazul animalelor domestice, este utilă reducerea câinilor vagabonzi și vaccinarea animalelor de agrement.

La om, s-a renunțat la folosirea vaccinurilor cu virus viu atenuat cultivat pe iepure, oaie, capră, inoculate intracerebral (Fermi, Remliger, Henept) sau *cu virus omorât* (formol sau beta-propio lactonă) de tip Semple. Se mai utilizează vaccinurile preparate din țesut cerebral de șoricei nou-născuți, cu conținut scăzut de mielină, pentru a reduce complicațiile neurologice. Se recomandă îndeosebi vaccinurile preparate cu virus cultivat pe celule *diploide umane* (tulpina Pitman-Moore) sau *simiene*, concentrate și omorâte prin tratare cu betapropiolactonă, deoarece sunt mai imunogene și lipsite de complicații neurologice. Se pot utiliza vaccinurile cu virus cultivat pe culturi primare de embrion de hamster, rinichi de câine, fetus bovin, ca și pe linii celulare continue eteroploide (pe microsfere cu linia *Vero* și tulpina Pitman-Moore), virusul fiind concentrat, purificat, pentru eliminarea ADN-ului celular și omorât cu beta-propiolactonă.

Bibliografie

1. Aubert M.: Epidemiology and campaign against rabies. Rabies in France and in Europe; *Bull. Acad. Nat.* (France), 1995, 179, 5, 1033-1054.
2. Babeș V.: Etudes sur la rage; *Ann. Inst. Path. Bact.*, București, 1892; Etudes sur le sérum antirabique; *Ann. Inst. Path. Bact.*, București, 1896; *Traité de la rage*, Ed. Baillère et Fils, Paris, 1912.
3. Baevsky R.H., Bartfield J.M.: Human rabies; *Amer. J. Emerg. Med.*, 1993, 11, 3, 279-286.
4. Brochier B., Coppens P.: A programme of eradication of rabies by vaccination of the fox; *Pathol. Biol.*, 1992, 40, 9, 899-909.
5. Blancon J.: Recent developments in the epidemiology and prevention of rabies; *Bull. Acad. Nat.* (France), 1993, 177, 7, 1221-1231.
6. Baer G.M.: Rabies an historical perspective; *Infect. Ag. Dis.*, 1994, 3, 4, 168-180.
7. Burrows R.: Rabies in African wild dogs Tanzania; *J. Wild Life Dis.*, 1994, 30, 2, 297-302.
8. Bocșan I.S., Rădulescu A., Brumboiu I. *et al.*: *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*; Ed. Medicală, Universitatea „Iuliu Hațeganu", Cluj-Napoca, 1999, 439-444.
9. Bleck Th.P., Rupprech C.: Rabies virus. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1811-1821.
10. Cantor S.B., Clover R.D., Thomson R.F.: A decision analytic approach to postexposure rabies prophylaxis; *Amer. J. Publ. Health*; 1994, 84, 7, 1144-1148.
11. Chomel B.B.: The modern epidemiological aspects of rabies in the world; *Comparative Immunol., Microbiol. Infect. Dis.*, 1993, 16, 1, 11-20.
12. Clark K.A., Neill S.U., Smith J.S. *et al.*: Epizootic canine rabies transmitted by coyotes in south Texas; *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 1994, 15, 204, 536-540.
13. Chiotan M.: Rabia. În. *Boli infecțioase*, Ed. Shik, București, 1999, 560-671.
14. Dutta J.K., Dutta T.K.: Rabies in endemic countries; *BMJ*, 1994, 19308, 6927, 488-489.
15. Esterhuysen J.J., Prehand C., Thomson G.R.: A liquid phase blocking ELISE for the detection of antibodies to rabies virus; *J. Virol. Methods*, 1995, 61, 1, 31-42.
16. Fischer D.J.: Epidemiology and prevention of rabies; *Curr. Probl. Ped.*, 1995, 25, 10, 304-313.
17. Follman E.H., Ritter D.G., Beller M.: Survey of the fox trappers in worthern Alaska for rabies antibody; *Epidem. Infect.*, 1994, 113, 1, 137-141.
18. Fogelman V., Firschman H.R., Horman J.T. *et al.*: Epidemiologic and clinical characteristics of rabies in cats; *J. Amer. Vet. Med, Assoc.*, 1993, 202, 11, 1829-1833.
19. Groleau G.: Rabies; *Emerg. Med. Clin. North Amer.*, 1992, 10, 2, 361-368.
20. Ivan A., Azoricăi D.: *Vaccinologie*; Ed. Polirom, Iași, 1995, 138-143.
21. Larsen B.H.: On rabies, ignorance and humility, *Ugerskrift for Laeger*, 1995, 157, 13, 1869-1870.
22. Lord R.D.: Seasonal reproduction of vampire bats and its relation to seasonality of bovine rabies; *J. Wild Life Dis.*, 1992, 28, 2, 292-294.
23. Matouch O.: The occurrence of rabies in bats in the Czech Republic; *Epidemiol., Microbiol., Imunol.*, 1995, 44, 1, 44-50.
24. Meehan S.K. : Rabies epizootic in coyotes combated with oral vaccination program; *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 1995, 206, 8, 1097-1099.

25. Meslin F.X.: Actualités sur la lutte contre la rage humaine et la vaccination antirabique; *Cahiers Santé*, 1994, 4, 3, 203-204.
26. Nicolau Şt., Constantinescu N, Cajal N.: *Turbarea*; Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1965.
27. Peny B.D.: Rabies control in the developing world can further research help?; *Vet. Record*, 1995, 137, 20, 521-522.
28. Rotivel J.: Actualités sur la rage; *Les Concoms Médical*, 1997, 119, 11, 767-773.
29. Rupprecht E.Ch., Hanlon C.A.: Rabie. În: *Viral infections of humans*; Evans A.S., Kaslao R.A. (coord.), Plenum medical, Book Company, New-York, Londra, 1997.
30. Smith J.S., Yager P.A., Baer G.M.: A rapid reproductible test for determining rabies neutralizing antibody; *Bull. WHO*, 1993, 48, 535–541.
31. Sureau P.: Contribution to rabies prevention; *Vaccine*, 1992, 10, 3, 896–899.
32. Şerban O., Toacsen E.: *Actualizări în tubare*; Ed. Ceres, Bucureşti, 1984, 25-45.
33. Titball R., Eley S.: Rabies vaccine. În: *Vaccines*; S. Plotkin, W. Orenstein (coord.), Ed. Saunders, 1999, 734-743.
34. *** Human Rabies; *MMWR*, 1995, 44, 34, 625-627.
35. *** Animal Rabies; South Dokota; *MMWR*, 1996, 45, 8, 164-166.
36. *** Human Rabies; *MMWR*, 1996, 48, 5, 95-98.
37. *** Human Rabies prevention; Recommaudations of the Advisory Commit of Immunization Practices; *MMWR*, 1999, 48, 1, 12-19.
38. *** *Raport sur la Santé dans le Monde. La vie au 21e siècle – une perspective pour tous*; OMS, Genéve, 1999.
39. *** World survey of rabies; *WHO questionnaire Weekly Epidemiol. Rec.*, 2000, 23, 75, 189-197.
40. *** Compendium of animal rabies prevention and control; 2000; National Association of State public health veterinarians; *MMWR*, 2000, 49, 1, 12-19.
41. *** *Anuar de statistică sanitară – 2000*, M.S.F., CCSSDM, Bucureşti, 2001.

Variola

Constantin Ciufecu, Elvira Sînziana Ciufecu

Date generale

Variola rămâne o boală severă, cu o simptomatologie şi semne clinice uşor de recunoscut; a fost descrisă de medici şi istorici încă din Antichitate. Oriunde pe glob aşezările umane se dezvoltau demografic, variola îşi putea face apariţia din cauza creşterii densităţii populaţiei, care asigura contingentele noi de susceptibili şi difuziunea unei boli acute, fără recurenţe şi portaj după trecerea prin boală şi cu o imunitate pe viaţă; persistenţa bolii se explica, de asemenea, prin contingentele noi de susceptibili reprezentate de nomazi, imigranţi etc. Dovezile probabile, cele mai vechi, se referă la recunoaşterea cicatricelor postvariolă în cazul a trei mumii, printre care şi mumia lui Ramses al V-lea, semnalând prezenţa variolei în mileniul doi î.Hr., în zona fertilă a văii Nilului şi Mesopotamiei, care număra aproximativ 3 milioane de locuitori. În aceeaşi perioadă, Valea Indusului era locuită de circa 5 milioane de locuitori, pentru ca în secolul al V-lea î.Hr., populaţia Indiei să numere circa 25 milioane de locuitori, din care 15 în valea Gangelui. Semnalările privind variola se înmulţesc după secolul al IV-lea d.Hr. în India, China, zona Mediteranei şi în Asia de Sud-Vest. Mai ades citate şi acceptate sunt descrierile lui K.O. Hung, China, Al-Razi, în Asia Mică, şi cele cuprinse în scrierea indiană *Vagbhata*. Aceşti autori descriau variola ca fiind o boală care afectează prioritar copiii, ceea ce atrage atenţia asupra faptului că în aceste zone variola se manifesta deja endemo-epidemic. Trecerea de la manifestarea epidemică la endemie avea loc cu atât mai repede cu cât zonele erau mai populate, în celelalte, procesul extinzându-se pe durata câtorva generaţii. Nu poate fi stabilită cert originea variolei, după ce populaţia de culegători a trecut la agricultură, sporindu-şi numărul. Probabil că zonele de origine sunt Egiptul şi India, de aici răspândindu-se în toate zonele locuite accesibile, către toate punctele cardinale, extinderea fiind favorizată de deplasările populaţiei ocazionate de comerţ (Drumul Mătăsii, Drumul Burmei etc.), conflicte armate (expansiunea Islamului, Cruciadele) etc. La finele mileniului unu, variola era endemică în cele mai dens populate regiuni ale Europei şi de-a lungul litoralului mediteranean al Africii. După anul 1000 şi până la ultimul caz (1975), variola şi-a făcut simţită prezenţa în India, Burma, Siam, Indochina, Asia de Est, Europa, Africa şi în America, practic deci pe tot globul. Epidemiile de variolă au fost devastatoare în populaţia indemnă, anii epidemici fiind prezenţi şi azi în memoria colectivă; ori de câte ori variola pătrundea într-o populaţie, total receptivă, pentru prima dată sau după intervale foarte lungi de timp, erau afectate toate grupurile de vârstă, cu letalitate de 35-40%, şi se producea dezorganizarea gravă a activităţilor sociale; epidemia se stingea după epuizarea masei de receptivi, reintroducerea virusului afectând copiii sau imigranţii. În zonele endemice însă, situaţia ecologică (din raţiuni demografice, climatice, de imunizare etc.) se prezenta diferit, numărul receptivilor variind la fel ca şi condiţiile optime de transmitere, astfel încât exacerbările epidemice apăreau la câţiva ani, situaţie întâlnită, până recent, în toate zonele endemice. Interesantă rămâne prezenţa asocierii variolei cu diverse zeităţi „protectoare", ca de exemplu zeiţa Sitala Mata la hinduşii indieni, căreia i s-au dedicat altare, temple, fiind venerată continuu; zeiţa T'ou-Shen Niang Niang, China; zeiţa Sapona, în Africa (Nigeria, Benin, Togo etc.), ceea ce demonstrează impactul variolei asupra omului şi reacţiile

acestuia. În Japonia, imaginea arcaşului Tametomo, care a săgetat demonul variolei, izgonindu-l (secolul al XII-lea), desen în care predomină culoarea roşie, pare să fi fost la originea „tratamentului roşu" care consta din prezenţa culorii roşii (baniere, lenjerie, mobilă, ambianţă roşie) în camera bolnavului (regele Carol V al Franţei, Elisabeta I a Angliei etc.) care a dăinuit, surprinzător, şi în secolul XX. Mai trebuie menţionată, din punct de vedere istoric, apariţia şi răspândirea variolei minor (alastrimul) în Africa de Sud, Africa de Est şi Centrală, Brazilia, SUA şi mai puţin Europa etc. Prezenţa concomitentă a *variolei minor* şi *major* în aceeaşi regiune (Sudan, Kenya, Zair, Algeria, Italia, etc.) este, de asemenea, cunoscută.

Agentul etiologic

Virusul variolei face parte din familia *Poxoviridae*, care are două subfamilii, *Entomopoxvirusuri* şi *Chordopoxvirusuri*, ultima cu 7 genuri, incluzând virusurile vertebratelor şi deci şi ale speciei umane: genul *Orthopoxvirus*: *v. Vaccinia*, *v. Variolei*, *v. Cowpox* şi *v. Monkeypox*, patogene pentru om, precum şi virusurile pox ale şoarecelui, ratonului, gerbilului, cămilei şi *v. Tatera*; celelalte 6 genuri (*parapox*, *yatapox*, *tanapox*, *capri*, *lepori* şi *avipox*, la care se adaugă *Moluscipoxvirusul – Moluscum contagiosum*) nu interesează practic patologia şi epidemiologia. Virusuri pox, neclasificate, au mai fost izolate de la reptile, broaşte, foci şi morse.

Virusul variolei este învelit, are dimensiuni mari şi structură paralepipedică, cărămidoformă. Morfologic, virionul prezintă un nucleu central (nucleoidul) şi corpii laterali elipsoidali situaţi pe flancurile nucleoidului. Se disting: virioni intracelulari fără înveliş (se obţin prin distrugere mecanică); virioni imaturi înveliţi într-o membrană dublă şi virioni extracelulari înveliţi şi maturi eliberaţi din celulă prin exocitoză şi detectaţi preponderent în leziunile pustuloase. Toţi sunt infectanţi. Electronomicroscopia distinge două feluri de particole: de tip M (mură), prezente în lichidele veziculare, şi de tip C (capsulată), prevalent în cruste. Compoziţia chimică este apropiată de cea a procariotelor: 90% proteine, 50% lipide, fosfolipide, colesterol şi 3% ADN, enzime etc. Genomul conţinut în nucleoide este o moleculă ADN lineară, bicatenară (165 Kbp), cu un potenţial de codificare pentru circa 200 proteine şi care, în nucleoid, alcătuieşte un complex cu proteinele ce-l menţin răsucit.

Poxvirusurile sunt de regulă stabile, deşi pot apărea mutaţii, deleţii minore şi recombinări intragen sau auto recombinări intraspecie. În contextul eradicării, deşi omul reprezintă sursa unică de virus, se profila teama reemergenţei virusului din surse extraumane. S-a pus astfel în discuţie transmiterea experimentală a variolei, la cimpanzei, la *Macaccus rhesus*, transmiterea prin contact de la maimuţă la maimuţă, ceea ce nu excludea şi transmiterea eventuală la om. Mai mult, s-a evocat existenţa naturală a *v. Monkeypox*, endo-epizootic, şi transmiterea la om, deşi cazurile secundare intrafamiliale erau rare, lanţul fiind practic întrerupt, de regulă, după apariţia primului caz secundar. Examinarea mai multor izolate provenite din ţesuturile maimuţelor capturate în Republica Democratică Congo produceau pe membrana corioalantoidiană culturi de *v. pox* albe nehemoragice (*white pox*) suspectate de a fi morfologic şi pe baza unor teste cu endonucleaze de restricţie, similar cu *v. variolei*. Suspiciunea a fost infirmată după ce s-a dovedit existenţa unei contaminări accidentale cu virusul variolei existent în laborator. Stabilirea caracterelor şi diferenţierea între tulpini şi izolatele noi se face cu ajutorul endonucleozelor de restricţie sau prin secvenţierea ADN-ului. Proteinele, nestructurale şi structurale, în număr de peste 100, reflectă complexitatea structurii virale; proteinele nestructurale intervin în diverse etape ale multiplicării, în activităţi biologice şi patogeneză, cele structurale (ale învelişului viral şi ale nucleotidului) având rol în fuziune, maturarea şi eliberarea virusului patogen din celulă.

Au fost puse în evidenţă mai multe structuri antigenice: antigenul NP (nucleoproteina) studiat prin IF, RFC, ELISA; anticorpi anti-NP, care reacţionează încrucişat, introgen, şi antigene protectoare, inductoare de anticorpi neutralizanţi, localizate în membrana externă, la virionii fără înveliş şi în învelişul viral în cazul celor cu înveliş, anticorpii anti, neutralizând în acest ultim caz numai antigenele de înveliş. Răspunsurile imune sunt distincte faţă de cele două forme infectante ale virusului: antigenele nucleotidului (experimental, protectoare) şi hemaglutinina prezentă la orthopoxvirusuri şi care nu induce apariţia de anticorpi neutralizanţi.

Atât virusul variolei, cât şi *v. Vaccinia* sunt relativ stabile la acţiunea diverşilor agenţi. Virusul variolei, prezent în crustele menţinute la temperatura camerei, îşi păstrează infecţiozitatea un an; suspensiile virale păstrate la temperatura camerei, cu umiditate scăzută, rămân viabile 3 luni, iar la + 4°C, cel puţin 4 săptămâni. În aerosoli persistă 60', durata crescând la temperatură scăzută (+10°C-11°C) şi umiditate sub 50%. La +4°C, ambele virusuri, rezistă mai multe luni şi ani de zile la –20-70°C. Liofilizarea menţine titrurile infectante nemodificate 5-6 ani. Infecţiozitatea şi antigenitatea dispar la 55°C, în 60'. Razele ultraviolete, fotoinactivarea cu albastru de metilen distrug numai infecţiozitatea. Aceste virusuri sunt relativ rezistente la formol şi fenol şi pot fi omorâte prin tratarea cu solvenţii lipidelor (cloroform, eter şi de căldura umedă sau uscată, peste 60°C).

Se cunosc doar 3 agenţi cu acţiune etiotropă, două thiosemicarbazone (methisazonă şi M&B 7714) şi citozin arabinozidul; au fost utilizate terapeutic şi preventiv cu rezultate care au dezamăgit, fiind net inferioare acţiunii imunoglobulinelor specifice şi vaccinului.

Spre deosebire de alte virusuri ADN, multiplicarea virusului variolei are loc în citoplasmă, iar adsorbţia pe celulă se face prin receptorul B_2. Virusul pătrunde în celulă fie prin viropexie, înglobat în vacuole fagocitare, fie prin endocitoză (fuziunea membranei externe celulare cu învelişul viral). Virionii cu înveliş se adsorb şi pătrund mai eficient. După pătrundere urmează dezvelirea (învelişul este îndepărtat enzimatic) şi decapsidarea, etape (timpurie, târzie) în care se produce transmiterea-traducerea (ADN-ul viral → ARN mesager timpuriu), sinteza proteinelor, sinteza ADN-ului progen, asamblarea, maturarea şi eliberarea din celulă a virusului matur, învelit şi infectant; apar modificări la nivelul celulei gazdă (inhibarea metabolismului, apariţia incluziilor B – situsuri de multiplicare – exprimarea pe suprafaţa membranei celulare a antigenelor virale, printre care hemaglutinina sau antigenul de fuziune care

promovează diseminarea virală). Antropoxvirusurile cultivă într-o gamă largă de culturi celulare de origină umană, simiană, leporină, porcină (*Vero-Hella*, diploide de pulmon embrionar uman, rinichi de maimuţă, iepure, porc). Virusul variolei determină, în 1-3 zile, efect citopatic, focare multinucleate (prin fuziuni celulare), hiperplastice (agregări celulare), desprinderi celulare. Virusul variolei creşte pe liniile continue de embrion de pui de găină, dar *v. Monkeypox* se dezvoltă greu sau deloc, ceea ce este util pentru diagnostic diferenţial.

Virusul variolei are un spectru de gazdă foarte restrâns, iepurii şi viţeii nefiind susceptibili. Doar maimuţele antropoide fac boala cu exantem şi letalitate, transmiţând virusul prin contact. *Virusul Vaccinia* are un spectru mai larg (iepuri, viţei, oi, malaci); după pasaje seriate intradermic se obţine dermovaccina, iar după pasaje intracerebrale, neurovaccina; virusurile *cow* şi *monkey* determină după administrare i.d. la iepure, noduli mari hemoragici. *V. Vaccinia* are capacitatea de a produce hemaglutinina, care permite ataşarea hematiilor de găină de celulele infectate. Hemadsorbţia poate fi confluentă de obicei cu tulpini provenite de la cazuri de variolă major sau focală; este absentă în situaţia izolatelor din cazuri de alastrim.

Pătrunderea în organism pe cale respiratorie este calea naturală, fără a produce modificări la nivelul orofarinxului sau al căilor respiratorii. După 2-4 zile, în ganglionii aferenţi are loc multiplicarea primară, viremia tranzitorie primară (infectarea celulelor reticuloendoteliale şi diseminarea în toate organele), urmate de o multiplicare secundară, intensă, în toate organele, inclusiv cele limfoide, şi de viremia secundară (virusul există liber în plasmă şi în limfocite) care se produce în a 5-a – a 6-a zi din momentul infectării. Fiind dermotrop, virusul ajuns în vasele dermului infectează celule dermice adiacente, induce inflamaţia locală care dă naştere leziunilor tegumentare caracteristice. Starea toxică, prezentă în formele clinice severe, este determinată de complexele antigen-anticorpi IgM în prezenţa complementului (hipotensiunea, kalemie crescută, creşterea ureei etc.).

Semne clinice de recunoaştere

Variola major este forma comună, letală în 20-40% dintre cazuri; incubaţia este de 12-18 zile. Debutul este brusc, cu febră (40,5°C), stare generală alterată, cefalee, exantem prodromal care, în 2-4 zile de la debut, se concretizează în enantemul şi exantemul caracteristice centrifuge, mai dense pe faţă şi extremităţi, palmoplantar, decât pe trunchi. Acestea evoluează de la maculă, papulă, veziculă la pustulă, cu conţinut opalescent; în final apar crustele, care încep să se desprindă după 3-4 săptămâni cu cicatrice indelebile. Persoanele vaccinate fac o boală mai puţin severă. *Variola de tip plat* se caracterizează prin elemente eruptive care nu sunt bombate; la nevaccinaţi, apare în 6-7% dintre cazuri. Evoluţia este severă mai ales la copii, iar letalitatea poate ajunge la 94,5%. *Variola hemoragică* este confluentă, apare în 1% din cazuri la nevaccinaţi. Letalitatea este de peste 80-90%; hemoragiile cutanate şi mucoase sunt nelipsite. *Variola fără exantem* este rară şi poate apărea la persoanele cu imunitate foarte bună (confirmare prin laborator). *Variola minor* (alastrimul) are o simptomatologie benignă, fără toxemie, cu evoluţie mai rapidă şi o letalitate de 0,5-1%. Diferenţele de severitate şi letalitate ale bolii clinice au adus în atenţie eventuala variabilitate a virulenţei tulpinilor de virus a variolei. Pentru evaluarea acestui aspect s-a utilizat testul de patogenitate în funcţie de numărul poxivirusurilor şi mortalitatea embrionilor pe oul embrionat de găină. Singura observaţie de reţinut se referea la diferenţele constatate în funcţie de temperatura de incubare (30-36°C sau peste 37°C), tulpinile de la cazurile de variola major fiind singurele care creşteau şi la 38,3°C. S-a susţinut, de asemenea, existenţa unei virulenţe mai mari a tulpinilor provenite de la cazurile de variolă hemoragică şi plată, de regulă letale (teste pe oul embrionat), contrazise însă de observaţia epidemiologică după care contacţii cazurilor grave au făcut variola obişnuită, clasică.

Diagnosticul de laborator solicitat în anumite cazuri index sau atipice clinic se bazează curent pe: evidenţierea corpusculilor elementari, în produse patologice (lichid vezicular, pustule, cruste), prin coloraţie (fuxină); microscopia electronică, utilizând aceleaşi produse patologice, concentrate, şi utilizarea tehnicii de colorare negativă; metoda înlocuieşte identificarea corpusculilor elementari cu microscopul optic; punerea în evidenţă a antigenelor virale prin precipitare în gel; inocularea prelevatelor, utilizând animalul de laborator şi, cel mai frecvent, inocularea oului de găină embrionat; izolarea pe diverse culturi celulare, de preferat linia celulară de rinichi de porc embrionar, deoarece ajută la diferenţierea virusului variolei de virusul *Monkeypox*. Testarea prezenţei anticorpilor se poate realiza utilizând în variola fără exantem RFC care rămâne pozitivă o perioadă scurtă după infecţie; testul de imunofluorescenţă, mai puţin sensibil, detectează anticorpii IgG persistenţi ani de zile; ELISA; radioimunometria, de mii de ori mai sensibilă, utilizată în cercetare; testul de neutralizare a infecţiozităţii care este îndeosebi specific de gen decât de specie (se utilizează animale de experienţă, culturi celulare sau embrionii de găină).

Imunitatea. Trecerea prin boală şi vindecarea se însoţesc de o rezistenţă la reîmbolnăvire care durează toată viaţa, dar este posibil ca o reinfecţie cu manifestare subclinică sau benignă să survină după 15-20 ani, în proporţie de 1%. După vaccinare, imunitatea durează 3-5 ani. Răspunsul imun indus de virusul variolei este dirijat şi către ceilalţi membri ai genului, datorită prezenţei epitopilor comuni. Răspunsul umoral este de tip IgM, de scurtă durată, cel de tip IgG, mai durabil, fiind dirijat faţă de virioni omorâţi şi antigenele virale, dar şi faţă de virusul infectant reprezentat de virionii neînveliţi sau de cei maturi înveliţi. Anticorpii neutralizanţi, protectori, apar la 4-5 zile de la debut, fără a fi capabili să stopeze evoluţia infecţiei şi instalarea bolii. La 5-6 zile de la debut se detectează anticorpii HAI, care persistă până la 5 ani, şi cei FC, care persistă luni de zile. Anticorpii neutralizanţi decelabili persistă mulţi ani de zile. După vaccinarea primară, dinamica apariţiei anticorpilor este asemănătoare, anticorpii neutralizanţi şi cei hemaglutinoinhibanţi apar la aproximativ 10 zile, urmaţi de cei fixatori de complement. Anticorpii neutralizanţi pot rămâne decelabili şi după 20 ani de la vaccinare. Administrarea vaccinului la 24-48 ore de la expunere şi revaccinarea în primele 7 zile pot

preveni sau ameliora boala. Răspunsul imun este diferenţiat faţă de virionii neînveliţi, iar anticorpii neutralizanţi (anti-epitopii 14 KDa; 32 KDa şi 35 KDa), chiar în titruri mari, protejează doar parţial faţă de infecţia experimentală pe iepure, pe când cei dirijaţi anti ag 42 KDa, prezenţi în virionii înveliţi, protejează animalele faţă de diseminarea infecţiei. În apărarea imună, liza mediată de complement a celulelor infectate, care exprimă antigene virale pe suprafaţa, joacă un rol important. Hipersensibilitatea de tip întârziat evidenţiată la foştii bolnavi şi la vaccinaţi subliniază prezenţa răspunsurilor celulare, antigenele inductoare de răspunsuri celulare proliferative fiind mai ales antigenele 32 KDa şi 14 KDa. Poxvirusurile îşi au propria lor strategie de evitare a răspunsului imun, prin mecanisme cum ar fi inhibarea activităţii cito- şi chemokinelor şi a funcţiilor interferonului şi inhibarea apoptozei.

Procesul epidemiologic

Variola a reprezentat o boală cu o distribuţie universală, virusul fiind ubicvitar. Datele de mortalitate şi morbiditate provin din diverse sisteme de înregistrare şi raportare. Subraportarea a fost prezentă, în mod cert, în majoritatea ţărilor afectate; numărul acestora a fost, de asemenea, variabil. În perioada 1920-1958, variola a fost endemică în 124 de ţări, fiind absentă doar în 16 şi în Oceania (populaţii reduse cu număr sau protejate de distanţe ca Australia şi Noua Zeelandă). În 1935, variola endemică fusese eliminată din 25 de ţări, rămânând prezentă în Spania, Portugalia, Marea Britanie şi fosta URSS unde ultimul caz s-a manifestat în 1936. În America Centrală şi de Sud s-au înregistrat mii de cazuri în 1936, mai ales în Mexic (*variola major* şi *variola minor*) şi în unele state din America de Sud. În 1958, numărul cazurilor scăzuse simţitor, endemice rămânând doar 6 ţări. În Asia şi Africa, situaţia se prezenta la fel de bine; de notat reapariţiile epidemice din 1943-1945 (Egipt). În 1959, rezoluţia OMS fixa obiectivul eradicării globale, după succesele din America de Nord, Centrală şi Europa. În 1961, China declară eradicarea, progrese fiind notate în restul Asiei. În Africa, din 47 ţări, 27 erau încă endemice. În perioada 1967-1978, s-a desfăşurat campania de eradicare globală, caracterizată printr-o bună organizare şi un suport financiar, administrativ şi ştiinţific, sub coordonarea OMS. În această perioadă, variola a fost eradicată în America de Sud, cu ultimul caz în Brazilia, în 1971. Africa Centrală şi de Vest a fost, de asemenea, o arie din care variola a dispărut, progrese fiind făcute în Africa de Est, Sud-Est şi Sud. Asia de Sud-Est şi mai ales subcontinentul indian au înregistrat însă un progres mai lent, cu toată perseverenţa şi ajutorul OMS, eliminarea fiind declarată în 1975. În 1976, ultimul caz a fost înregistrat în Somalia.

Incidenţa variolei a variat pe glob, după loc şi timp, în limite foarte mari. În 1967 se înregistrau valori de la sub 0,5 la peste $5^0/_{000}$, în zonele endemice, subraportarea fiind obişnuită. Un studiu OMS efectuat în Kenya, în aria urbană Kano, bazat pe prezenţa cicatricelor faciale, stabilea eficienţa raportării la doar 8,1% (în rural, chiar 1,3%). În programul naţional de eradicare al Indiei au fost efectuate depistări active susţinute mai ales între 1973 şi 1975, numărul cazurilor raportate crescând de la 30-40 la $180^0/_{000}$. În cifre absolute, cazurile de variolă se ridicau la circa 50 milioane anual în 1950, scăzând la 10-15 milioane ulterior. Nu există date care să ateste proporţia celor expuşi riscului şi care au fost protejaţi prin vaccinare la diverse intervale de timp, mai mari de 5 ani, cât se consideră protecţia certă. Nu se poate aprecia exact nici rolul imunizant al infecţiilor subclinice.

Letalitatea prin variolă a înregistrat cifre de 5-15% în cazurile de gravitate medie (20% în India). În funcţie de vârstă, în India, letalitatea înregistra cifre mai mari la vârsta de sub 1 an (43,5%), între 1 şi 4 (24,5%), scăzând la 9% între 15 şi 39 ani, pentru ca să crească, peste 50 ani, la 37,4%. Comparativ, letalitatea era de 3-5 ori mai ridicată la nevaccinaţi. Letalitatea înregistra şi diferenţe mari de la zonă la zonă (Bangladesh 36%; Birmania 26%; Indonezia 13%), valori mai mari înregistrându-se şi în mediul urban comparativ cu mediul rural, cel dintâi beneficiind de raportări mai corecte. Letalitatea în cazul variolei minor a înregistrat 0,7% (Brazilia) şi 1,5% (Etiopia). În zonele epidemice, în funcţie de condiţiile sociale, demografice etc., se înregistrau epidemii ciclice la 3-5-7 ani interval. Variaţia sezonieră a incidenţei maxime a fost pusă în evidenţă în cele două emisfere şi în zona tropicală (Bangladesh ianuarie-aprilie; Brazilia august-octombrie). Incidenţa era maximă în sezonul uscat şi rece, factorii incriminaţi fiind viabilitatea virusului (mai redusă la temperatură şi umiditate mare), modificări probabile în receptivitatea gazdei (permeabilitatea mucoaselor asociată cu dieta) şi mai ales factorii sociali (în sezonul ploios, populaţia era dispersată la câmp pentru lucrări, iar în sezonul uscat se aglomerau cu ocazia diverselor târguri, festivaluri, pelerinaje etc.). Informaţiile referitoare la data apariţiei variolei pe teritoriul României lipsesc, certă fiind prezenţa ei pe tot teritoriul la începutul secolului al XIX-lea. Vaccinarea antivariolă se practica în Valahia în 1832. Semnalările lipsesc până în 1917, dată marcată de un focar epidemic restrâns înregistrat în regiunea muntoasă a judeţului Vrancea, urmată de o alta în 1918, în Dobrogea şi Muntenia, adusă de armatele coloniale franceze. După 1919, nici unul dintre cazurile rare suspecte raportate Ministerului Sănătăţii nu a mai fost confirmat.

Sursa de agent patogen. Ţinând cont de faptul că omul este unică gazdă, teoretic trebuie admis că o singură particulă virală îl poate îmbolnăvi; în realitate intervine apărarea nespecifică, dozele infecţioase fiind mult mai mari; supoziţia se bazează şi pe experimentele cu *virusul Vaccinia* (D.I. 50% cu tulpina Lister este de 3 x 10^5 unităţi formatoare de pocksuri/ml; şi 10^7, cu tulpina atenuată CVI – Cheng 1977). Contează însă forma în care particula septică, în secreţie proaspătă, este prezentată celulei susceptibile. Perioada de infecţiozitate maximă durează cam o săptămână şi corespunde cu cea în care leziunile enantemului se ulcerează şi eliberează virus în secreţiile orofaringiene. În această perioadă, pielea este intactă. În exantem, pustula şi crusta conţin cantităţi mari de virus. Observaţiile epidemiologice au subliniat că transmiterea se produce rareori înainte de prima zi de apariţie a exantemului. Teoretic, infecţiozitatea, mult redusă, se corelează cu eliminarea ultimelor cruste palmo-plantare. Cazurile clinice severe cu deces rapid sunt mai puţin infecţioase decât cele cu evoluţie lentă, benignă, cu

exantem redus. În *variola minor*, absența toxemiei face ca, în perioada de maximă infecțiozitate, bolnavii aflați în ambulator să-și continue activitățile în comunitate, diseminând virusul, ceea ce explică de ce, după dispariția *variolei major* din SUA și Brazilia, *variola minor* a mai persistat. Trebuie, de asemenea, reținut faptul că nu există cazuri de recurență, vindecarea după boală fiind însoțită de debarasarea organismului de virus. Infecțiozitatea contacților care nu au făcut boala nu are importanță epidemiologică, deși în 1974, în India, s-a izolat de la contacți virusul, în 10% dintre cazuri, doar 1% prezentând ulterior simptomatologia variolei.

Modurile și căile de transmitere. Virusul variolei pătrunde în organism prin orofaringe sau pe cale respiratorie, ocazional prin tegument (practica „variolizării"). Preponderentă este deci inhalarea sau implantarea virusului pe mucoasa orală sau nazală prin degetele contaminate. Aceste particule sunt în final ingerate. Particulele septice reținute în căile respiratorii inferioare sunt dirijate centrifug, prin mișcarea continuă a cililor, fiind ingerate sau expectorate. Cele mai mici particole (sub 1 μm) ajung în alveole, infectând celulele și macrofagele alveolare. Starea fizică, greutatea particulelor septice determină sedimentarea sau menținerea lor, mai ales după ce pierd apa (nuclei de picătură), plutind în aer, pe durate variabile, mărind riscul inhalării. Scuturatul lenjeriei de pat contaminate dispersează particulele septice cu dimensiuni foarte reduse. Acestea, indiferent de dimensiune, sunt eliminate în timpul vorbirii, tusei și strănutului, fiind cu atât mai periculoase cu cât concentrația virusului eliminat este mai mare. De reținut faptul dovedit prin experimente pe maimuță că pătrunderea prin mucoasă nu se însoțește de o leziune locală, în contrast cu pătrunderea prin piele (accidente în spitale, la autopsii sau în practica istorică a variolizării) care determină o asemenea leziune, înconjurată de „pustule fiice". Transmiterea particulelor septice presupune contacte strânse și chiar repetate, așa cum se întâmplă în tuberculoză. Cercetările epidemiologice au dovedit că transmiterea secundară avea loc prin contact strâns între bolnav și cei care dormeau în același pat sau cameră; urmau ca frecvență cei care locuiau în aceeași casă. Transmiterea la contacții de călătorie (autobuz, tren) în India, de la o persoană cu exantem, era rareori posibilă.

Transmiterea prin modul *direct* predomină față de cel *indirect*, în care virusul vehiculat de la distanță ajunge la aceeași poartă de intrare prin variate căi. Ne referim la infecția cu transmiterea agentului patogen și la riscul pe care-l prezintă spitalele pentru împrejurimi sau pentru ele însele; transmiterea („*airborne* sau *windborne*") în împrejurimi nu este însă demonstrată cert. La Madras s-a remarcat absența oricărui caz de variolă în împrejurimile spitalului de boli infecțioase și raritatea transmiterii nosocomiale cu doar 7 cazuri înregistrate între 1959 și 1968, la un număr de 130.000 pacienți internați. Transmiterea pe distanțe scurte este posibilă, mărturie stând focarele epidemice nosocomiale din Germania de la Monschau (1962) și Meschede (1970). Astfel, în 1970, un electrician nevaccinat, reîntors din Pakistan, este izolat cu suspiciunea de febră tifoidă, dezvoltând exantemul de variolă după 3 zile. Deși strict izolat, până la confirmare (3+2 zile), și tot personalul vaccinat (în unele cazuri cu vaccin omorât) sau inoculat cu imunoglobulină specifică, în aceeași perioadă de incubație au apărut 17 cazuri, printre care și un vizitator care a staționat 15' în spital. Transmiterea s-a făcut prin curenții de aer generați de încălzirea clădirii la nivelul tuturor celor 3 etaje. Se cunosc, de asemenea, cazuri în care transmiterea virusului variolei s-a produs prin: manopere de laborator, care generează aerosoli (ultimul caz de variolă pe glob în august-septembrie 1978, Birmingham, Anglia); prin lenjerie contaminată (spălătorese, personal de cameră în hoteluri); contaminarea obiectelor nu are importanță epidemiologică, totuși, în zonele temperate, virusul supraviețuiește în cruste pe perioade lungi de timp, la fel și pe lenjeria de bumbac; prin risc profesional (autopsieri, automo-patologi), prin contact cu cadavrele decedaților și lenjeria lor intens contaminată.

Diseminarea virusului variolei poate depinde de natura **receptivității** individuale, care ar putea fi influențată de: *factorii genetici*, pornind de la premisa că o boală letală ca variola este foarte probabil să exercite o presiune selectivă care să inducă apariția unor genotipuri mai rezistente, într-o populație endemică de mii de ani, cum este India; locuitorii indigeni ai Americii s-au dovedit mai receptivi decât negrii și albii nevaccinați, la fel și populația aborigenă din Noua Zeelandă; dovezi certe însă nu există, deși corelația dintre activitatea limfocitelor T citotoxice, active în procesul de vindecare, și antigenele majore de histocompatibilitate pare a fi importantă în rezistența omului față de variolă. Alți factori care condiționează receptivitatea-nereceptivitatea sunt: *vârsta*, incidența variolei depinde de imunitatea dobândită după boală sau vaccinare; susceptibilitatea este egală pentru toate vârstele; în regiunile endemice, incidența maximă predomină în copilărie; cu cât o populație este mai izolată, cu atât mai multe grupuri de vârstă sunt afectate când se importă virusul; severitatea este mai mare la grupurile de vârstă foarte tinere și la bătrâni; *factorii fiziologici* explică o boală severă la gravide și subnutriți, așa cum o sugerează anumite observații în India; *factorii profesionali* – personalul medical și paramedical, mai ales în cazul formelor hemoragice și plate, este mai expus riscului; *factorii sociali*, variabili de la o societate la alta; participarea la târguri, festivaluri, pelerinaje în sezonul post-musonic, vizite cu copiii bolnavi la rude; evitarea imunizării contacților și ascunderea decedaților din motive religioase; *factorii demografici* – dimensiunea și densitatea populației facilitează transmiterea; într-o populație de o anumită dimensiune, epuizarea receptivilor și autolimitarea se fac relativ lent. În perioada eradicării în India, o acoperire vaccinală de 80% se solda cu aproximativ 100 subiecți nevaccinați pe km pătrat. Constatarea a condus nu numai la necesitatea creșterii acoperirii vaccinale, ci și la strategia supravegherii și neutralizării active a focarului.

Eradicarea variolei

Eradicarea a fost inițial definită de OMS ca reprezentând eliminarea bolii clinice determinate de „virusul variolei", fără a fixa ca obiectiv eliminarea virusului. Drept urmare, certificarea eradicării globale atesta dispariția de pe glob a bolii clinice prin întreruperea transmiterii de la om la om. Ultimul caz s-a înregistrat în Somalia, în octombrie 1978. Certificarea eradicării variolei în 1980 s-a bazat pe absența oricărui caz clinic,

garantată de o supraveghere continuă şi efectivă. Nu s-a certificat dispariţia virusului, ceea ce, ipotetic, nu excludea reapariţia lui şi transmiterea de la persoană la persoană. Astfel se revenea la întrebarea dacă există un rezervor animal, un vertebrat gazdă, în afara omului, amintindu-se şi de eradicarea eşuată a febrei galbene sugerată încă de la 1915, bazată pe un concept epidemiologic prea simplu (transmiterea de la om la om numai prin înţepătura ţânţarului *Aedes aegypti*). S-a readus, astfel, în discuţie originea virusului variolei care, genetic (analiza ADN cu ajutorul endonucleazelor de restricţie), nu se aseamănă cu nici un alt orthopoxvirus (*Camelpox*, *Cowpox* sau *whitepox*). Cum virusul variolei se pare că a existat şi s-a perpetuat doar de câteva mii de ani, s-a bănuit că a derivat dintr-un virus foarte înrudit, care a supravieţuit puţin în natură, transmiţându-se de la un animal la altul şi apoi la contemporanul om sau protoom. Virusul variolei nu a fost pus în evidenţă la maimuţele receptive, în natură; mai mult, transmiterea experimentală la maimuţa *Cynomolgus* nu a depăşit 5-6 pasaje. Deşi se cunosc cazurile a doi urangutani (grădina zoologică din Jakarta)-care au prezentat variolă certă (contact neindentificat în perioadă epidemică) şi un macac care s-a îmbolnăvit în gospodăria unui bolnav de variolă, nu s-a acceptat şi nici nu s-a dovedit existenţa unei surse extraumane. Virusul *Monkeypox*, considerat a fi un risc pentru om, prezent în Africa în zone restrânse ale pădurii tropicale, nu a generat cazuri de îmbolnăvire nici în timpul şi nici după eradicarea variolei. Referitor la eventualele stocuri de virus ce trebuiau identificate, inactivate etc., atenţia a fost îndreptată către materialul vaccinal al variolizatorilor, în care durata de supravieţuire a virusului în crustele amestecate cu miere nu depăşea 1 an şi mai ales către stocurile de virus din laboratoare etc., care constituiau un anumit risc. OMS a recomandat măsuri din ce în ce mai sigure, în 1969, 1974, 1977, 1983 şi 1996, relativ la stocarea tulpinilor destinate cercetării numai în SUA (Atlanta) şi în Federaţia Rusă (Koltsovo), termenul final de inactivare fiind iniţial mai 1999, ulterior prelungit. Recomandările se refereau şi la fragmentele de ADN clonate, recombinanţi, secvenţele vehiculate de anumite plasmide. Ca o supramăsură de prevedere, OMS păstrează în rezervă 500.000 doze vaccin antivariolă. Experienţa unică a omenirii în eradicarea variolei este folosită în continuare în sănătatea publică, în acţiunile de supraveghere şi în programele de prevenire a bolilor transmisibile sau netransmisibile.

Bibliografie

1. Baxby D.: Poxviruses. În: *Microbiology*; L. Collier, A. Ballow *et al.* (coord.), vol. 1, 1998, 367-383.
2. Basu R.N., Jezek J., Ward N.A.: The eradication of smallpox from India; *WHO SEARO New Delhi*, 1979.
3. Benenson S.A.: *Smallpox in viral infection of humans*; Alfred S. Evans, Richard Kaslow (coord.), ediţia a IV-a, Plenum Medical Book Company, 1997, 861-863.
4. Fenner F., Henderson D.A., Arita I. *et al.*: *Smallpox and its eradication*; WHO, Geneva, 1988.
5. Henderson D.A.: *Surveillance: the key to smallpox eradication*; WHO, Geneva WHO/SE, 1968, 682.
6. Henderson A.D.: Smallpox: clinic and epidemiologic features; *Emerg. Infect. Dis.*, 1999, 8, 4, 537-539.
7. Rapp L.S., Esposito J.J., Laparev N.V. *et al.*: Poxviruses infecting humans. În: *Manual Clin. Microbiol.*; P.R. Murray, E.J. Brown *et al.*, 1999, 1137-1144.

Vaccinia, Cowpox şi Monkeypox

Constantin Ciufecu, Elvira Sînziana Ciufecu

Date generale

Clasificarea actuală a virusurilor pox datează din 1966. Acestea fac parte din familia *Poxviridae*, subfamilia *Chordopoxvirinae*, incluzând virusurile pox ale vertebratelor. Genul *Orthopoxvirus*, cu specia prototip *V. Vaccinia*, include următoarele specii: v. variolei, cu gazdă unică omul, ubicvitar înainte de eradicarea bolii; *V. Vaccinia*, capabil să infecteze omul, dar şi bovideele, bufalinele, iepurii, transmiterea poate avea loc, în mod natural, de la animal la animal; *V. Cowpox*, infectează în natură vacile, omul, şobolanii, pisicile, gerbilul, felinele mari, elefantul, rinocerul şi okapi-ul; *V. Monkeypox* infectează, în natură, maimuţa, omul, veveriţa; *V. Ectomeliei* infectează natural şoarecii; *V. Camelpox*, cămila; *V. Racoonpox*, racoonul; *V. Taterapox*, gerbilul; virusul bolii *Uasin Gishu* infectează caii, determinând leziuni papulare; este prezent enzootic în Kenya; poate complica studiile ecologice referitoare la *V. Monkeypox*, din pricina reacţiilor serologice încrucişate. Toate aceste virusuri sunt considerate specii distincte în cadrul genului, prezentând antigene-epitopi comuni şi deci reacţii serologice încrucişate atât în testele *in vitro*, cât şi în reacţiile de seroneutralizare a infecţiei şi de protecţie pe animal.

Agentul etiologic

Studiile electronoptice, cele mai multe efectuate cu *virusul Vaccinia*, au atestat o aceeaşi organizare pentru toţi membrii genului, constituită din nucleu (nucleosomul) care cuprinde ADN-ul şi mai multe proteine, fiind protejat de o membrană. O proteină învăluie nucleosomul şi „corpii laterali", constituind membrana externă. Această structură defineşte virionii care sunt eliberaţi din celulă prin disrupţie mecanică şi care induc o protecţie mult mai mică decât virionii care mai conţin şi un înveliş lipoproteic. Diferenţa de protecţie dintre

vaccinurile cu virus omorât (virioni fără înveliş) şi vaccinul cu virus viu se datorează virionilor complet „înveliţi"; învelişul conţine, în afară de hemaglutinină, mai multe polipeptide.

Antigenele comune subfamiliei *Chordopoxviridae* au fost evidenţiate prin RFC, IF, ELISA, fără a exclude ca anticorpii respectivi să fie induşi de alte specii din aceeaşi subfamilie. Antigenele comune membrilor genului *Orthopoxvirusuri* au fost evidenţiate prin testele de protecţie încrucişată pe animal sau neutralizarea încrucişată a infecţiozităţii. Demonstrarea protecţiei încrucişate îi aparţine lui Jenner, care a inoculat *Virusul Cowpox* cu două luni înainte de a-i inocula copilului James Philips lichidul vezicular, dintr-un element eruptiv al unui caz de variolă. Antigenele protectoare sunt reprezentate, şi în cazul virusului vaccinal, de proteina membranei externe, care induce anticorpi neutralizanţi antivirioni neînveliţi şi de proteinele învelişului viral, care conţine, în plus faţă de virionul neînvelit, polipeptide adiţionale, anticorpii corespunzători ce neutralizează virionii înveliţi. Prezenţa hemaglutininei, produsă numai de orthopoxvirusuri, se evidenţiază cu ajutorul reacţiei de hemaglutinoinhibare. Hemaglutinina virusului *Vaccinia* este o lipoproteină, fiind dominantă printre glicoproteinele învelişului viral. Reacţii încrucişate eterologe se constată între toţi membrii genului, cu titruri mai mici decât în caz de omologie. Genomul tuturor membrilor genului este reprezentat de o moleculă lineară, unică, de ADN dublu spiralat, cu greutăţi moleculare în cazul *virusului Vaccinia* de 118-125 milioane daltoni. Harta fizică a genomului *Virusului Vaccinia* a fost întocmită, în 1977, de Wittek (analiza fragmentelor, după tratarea ADN-ului cu diferite endonucleaze de restricţie). Poxvirusurile manifestă fenomenul de reactivitate a virusului care a fost inactivat printr-o metodă ce nu distruge ADN-ul.

Caracterizarea virusului orthopox cu ajutorul testelor biologice. Testul leziunilor determinate prin inoculare intradermică sau prin scarificare atestă faptul că virusul variolei nu produce leziuni, pe când *virusul Vaccinia* le induce. *Virusul Vaccinia*, *V. Cowpox* şi *V. Monkeypox* determină, prin inoculare intradermică sau prin scarificare, leziuni indurate cu o zonă centrală purpurie care, de regulă, se ulcerează şi apoi se vindecă.

Dermovaccina produsă de mutantele „white pock" ale virusurilor *Cowpox*, *Monkeypox* şi *Rabbitpox* se caracterizează prin leziuni nodulare, mai mici şi de culoare roz, prin scarificare la iepure. Pe pielea iepurelui, virusul variolei, ectromeliei şi *V. Camelpox* determină doar o mică papulă, cu eritem tranzitoriu, netransmisibilă de la iepure la iepure. Un alt test biologic de diferenţiere a *virusului Vaccinia*, *V. Cowpox*, *V. Monkeypox* de virusul variolei este temperatura. Virusul variolei creşte la temperaturi de 37,5-38,5°C, *virusul Vaccinia* la 41°C, *V. Cowpox* la 40°C şi *V. Monkeypox* la 39°C. Creşterea în culturi celulare şi replicarea acestor virusuri (adsorbţia, penetrarea, dezvelirea, asamblarea, maturarea şi punerea în libertate a virionilor progeni) sunt asemănătoare cu replicarea virusului variolei. De asemenea, sunt asemănătoare incluziunile (corpusculii elementari) şi modificările de la suprafaţa celulei (exprimarea unor antigene în dinamică).

Virusul Vaccinia a fost intens studiat, cunoaşterea genului şi a familiei bazându-se pe rezultatele cercetării efectuate cu virusul vaccinal, a cărui longevitate ca agent profilactic viu antivariolă nu poate fi comparată cu a nici unui alt agent imunizant. *Virusul Vaccinia* a fost izolat, în 1937-1977, din leziunile tegumentare ale bufalinelor, cămilei, bovideelor, maimuţei, porcului şi iepurelui, în condiţii în care nu a putut fi exclusă cert sursa reprezentată de om. Vaccinarea intensivă împotriva variolei oferă destule oportunităţi de transmitere a virusului de la vaccinaţi (leziuni tegumentare deschise) la alte animale, mai ales prin intermediul mulgătorilor. În 1986, „bufalopoxul" a fost izolat din diverse regiuni centrale ale Indiei, izolatele analizate fiind etichetate drept *Virus Vaccinia*; aceeaşi interpretare a fost acceptată şi în cazul *V. Rabitopox*, iepurele fiind intens utilizat ca animal de experienţă în mai toate laboratoarele lumii. Virusurile izolate de la maimuţă în Africa (MK-10-73 şi Lenny) şi chiar de la unele femei subnutrite, sunt considerate a fi virusuri *Vaccinia*, mutante naturale *ts* (sensibile la temperatură), deoarece temperatura „plafon" se apropie de cea a virusului variolei. Originea *Virusului Vaccinia* rămâne necunoscută, ipotezele sugerate (hibrid între virusul variolei şi *V. Cowpox*, derivat din *V. Cowpox* sau alt virus înrudit prin pasajele seriale în condiţii artificiale sau chiar supravieţuitor în laborator al unui virus care a dispărut din natură) rămânând fără dovezi. Este dovedit faptul că acest virus reprezintă o serie distinctă, imunogenă, conferind protecţie împotriva variolei, practic cu un risc foarte redus pentru individ şi comunitate. *Virusul Vaccinia* infectează un număr mare de gazde animale, linii celulare, precum şi embrionul de găină (pe MCA se dezvoltă în 48 ore, cu poksuri mari). Tulpinile vaccinale de *V. Vaccinia*, întreţinute prin scarificări cutanate, sunt denumite şi *dermovaccină*, cele întreţinute prin pasaje intracerebrale fiind cunoscute sub denumirea de *neurovaccină* (mai virulente decât dermovaccina). Există diferenţe între tulpinile de *Virus Vaccinia* în ceea ce priveşte unele caracteristici biologice: prezenţa/absenţa hemaglutininei; apariţia de pocksuri „white", ADN-ul acestora fiind însă similar (specie unică). Mai mult, populaţia virală poate să reprezinte uneori amestecuri de virioni genetic deosebiţi, ceea ce explică apariţia pocksurilor „white". Studii genetice, cu ajutorul unor endonucleaze de restricţie, au relevat asemănările tulpinilor de *V. Vaccinia* Utrecht (rabbitpox); WR (SUA); DIE (Japonia); Lister (U.K.) şi HI (Australia), precum şi diferenţele nete faţă de virusul variolei (major şi alastrim) şi *V. Monkeypox*. *Virusul Vaccinia* se comportă asemănător cu virusul variolei faţă de agenţii fizici, chimici şi etiotropi cunoscuţi. Menţinerea viabilităţii/potenţei vaccinului prezervat de glicerină nu depăşeşte câteva săptămâni, la +4° – +8°C, fiind rapid inactivat de lumina solară şi de temperaturile mai mari. La 50-60°C, virusul se inactivează rapid cu scăderi de 2-3 logaritmi (de la 10^8 la 10^5), virusul rezidual inactivându-se mai lent. Virusul este inactivat, în suspensie, în 60' la 55°C şi în 90' la 50°C. Prepararea vaccinului liofilizat a fost esenţială, mai ales în campania de eradicare în zonele calde, toate vaccinurile comerciale fiind prezentate sub formă liofilizată. Kaplan, în 1969, a demonstrat menţinerea viabilităţii după liofilizare, ani de zile, chiar la temperatura camerei. La –25-30°C a fost recuperabil şi după 8-10 ani. Efortul de a prepara un vaccin cu virus omorât a avut avantajul cunoaşterii

metodei folosite. Astfel, s-a stabilit că temperatura de inactivare distruge antigenitatea, ca şi expunerea la ultraviolete (greu de controlat doza iradiantă, intervalul între inactivare şi păstrarea antigenităţii) şi la formol. Antigenitatea este păstrată însă dacă se utilizează gamairadierea şi inactivarea fotodinamică cu albastru de metilen.

Prin vaccinare, *Virusul Vaccinia* este inserat în stratul malpighian al epidermei. În cazul primovaccinării, apare după 3-5 zile o papulă care se transformă în veziculă şi pustulă, cu dimensiuni maxime după 8-10 zile, şi apoi se formează crusta care se elimină în a 3-a săptămână, lăsând o cicatrice vaccinală indelebilă. Vaccinarea produce la om o infecţie generalizată cu ganglionii tributari tumefiaţi, duri, şi cu viremie tranzitorie detectabilă uneori între a 3-a şi a 10-a zi după vaccinare, funcţie de tulpină, dar şi persistenţă la imunodeprimaţi (Vaccinia progresivă). Virusul poate fi uneori izolat din faringe (în 7% dintre cazuri). Histologic, leziunea debutează cu vacuolizarea citoplasmică şi perinucleară, necroză, edem intracelular, formarea veziculei, care va fi invadată de leucocite, crusta densă fiind constituită din leucocitele şi epiteliul necrozat. Corpusculii Guarnieri sunt prezenţi în celulele epiteliale. Ganglionii limfatici aferenţi se tumefiază, între a 5-a şi a 10-a zi devin duri, menţinându-se 2-4 săptămâni după eliminarea crustei. În ceea ce priveşte prinderea encefalului, trebuie făcută deosebirea între encefalopatia care apare la sugari (edem general sau perivascular, infiltraţie leucocitară, meningeală, modificări degenerative în celulele ganglionare, hemoragii perivasculare) şi encefalita postvaccinală a persoanelor mai în vârstă (demielinizări perivasculare). Complicaţia este cauzată de răspunsul gazdei (antigenele pox sau complexele antigen-anticorp), existând o corelaţie între frecvenţa de apariţie şi tulpina vaccinală. *Virusul Vaccinia* a fost izolat atât de la animalele de experienţă, timp de până la 2 luni, cât şi de la animalele (maimuţe) infectate natural, ceea ce nu echivalează cu dovada persistenţei, deoarece nu a putut fi exclusă contaminarea de laborator sau infecţia inaparentă. Persistenţa sugerată nu are nici o semnificaţie epidemiologică în cazul *Orthopoxvirusurilor*.

După prima vaccinare, la a 9-a – a 10-a zi, apar anticorpii neutralizanţi şi cei hemaglutinoinhibanţi, iar cei fixatori de complement, numai în 50% dintre cazuri. Anticorpii neutralizanţi persistă până la 20 de ani, cei hemaglutinoinhibanţi mai puţin (variaţii individuale), iar cei fixatori de complement – nu mai mult de 6 luni. După *revaccinare*, răspunsul este mai rapid, în primele 7 zile, cu titruri mai mari şi numai cu anticorpi neutralizanţi, care în 50% dintre cazuri apar imediat. Şi în primovaccinare, şi în revaccinare anticorpii apar mai repede decât în cazul variolei, ceea ce explică protecţia sau boala benignă indusă prin vaccinare sau revaccinare după contactul infectant cu virusul variolei, precum şi apariţia rapidă a hipersensibilităţii de tip întârziat, marker al imunităţii mediate celular, cu rol în patogeneza leziunilor după prima revaccinare. Hipersensibilitatea de tip întârziat poate fi indusă şi de vaccinurile omorâte; apariţia unei reacţii locale imediate în 1-3 zile (zonă mare de eritem) nu semnifică obţinerea efectului protectiv. Absenţa eritemului după 3-4 zile sugerează absenţa imunităţii celulare şi deci posibilitatea apariţiei vaccinei progresive. Imunodeficienţele de diverse grade şi cauze subliniază importanţa imunităţii umorale şi celulare şi pot determina complicaţii de temut, de tipul vaccinei progresive, *Vaccinia necrosum*, cu viremie persistentă şi diseminare în organe, nu numai la nivelul tegumentului. În cazul sindromului Nezelof, în care displazia timică este însoţită de o capacitate intactă sau parţială de sintetizare a imunoglobulinelor, evoluţia progresivă este doar încetinită. Evitarea riscului, complicaţiilor primovaccinării, în condiţiile renunţării la imunizări datorită eradicării, a preocupat cercetarea. În România, primovaccinarea antivariolă a fost întreruptă definitiv în 1980, toate generaţiile care s-au succedat nefiind pregătite pentru primovaccinări peste vârsta de 2 ani (evitarea encefalitei). S-au evidenţiat trei căi de diminuare a riscului, şi anume: utilizarea vaccinurilor cu virus omorât, dar chiar şi cele care conservă antigenitatea au dezamăgit, deoarece virionii neînveliţi, omorâţi, proveniţi din celule infectate, nu induc răspunsul imun protector umoral faţă de virionii înveliţi (antigenele învelişului) şi nici nu stimulează producţia de limfocite T citotoxice; selectarea tulpinilor vaccinale cu patogenitate diferită; foarte patogene (tulpinile Copenhaga, Temple of Heaven/China, Paris, Budapesta Dairen – Jkeda/Japonia şi tulpinile URSS: Gama, Per, Taşkent, TBK, Tom, MRIVP), considerate ca atare în funcţie de frecvenţa complicaţiilor; moderat patogene (Berna, Patwadangar/India, Biem şi B-15/URSS şi Lister/UK) şi cu patogenitate redusă (EM-63/URSS şi NY City Board of Health/SUA). Majoritatea producătorilor au adoptat tulpina Lister, provenită din Germania, de la Institutul din Köln, întreţinută şi utilizată în Anglia, din 1892 şi din 1916, de Institutul Lister. Imensele cantităţi de vaccin liofilizat donate în campania de eradicare au fost preparate cu tulpina Lister şi tulpina EM-63/URSS (7 cazuri de encefalită la 1 milion de doze). Tulpinile de virus viu, atenuate, testate în condiţii diverse (CVI, CVII, CV 78), au prezentat reacţii reduse şi benigne, dar nu au fost utilizate, preferându-se tulpinile standard, testate epidemiologic.

Vaccinul antivariolă. S-a utilizat vaccinul lichid, prezervat cu glicerină, iar din 1968, numai vaccinul liofilizat, termostabil. Producătorii utilizau viţelele şi malacele pentru obţinerea pulpei vaccinale; au fost selectate şi recomandate tulpinile de *Virus Vaccinia*, cu patogenitate convenabilă, utilizând sistemul „lotului de sămânţă", scarificarea ca metodă de inoculare a viţelelor sau malacelor, vaccinul final având 10^8 unităţi formatoare de pocksuri pe ml. S-au selectat metodele de testare (testul rapid de cunoaştere a termosensibilităţii, umiditatea reziduală a liofilizatului). Pentru administrare, s-a utilizat scarificarea, presiunea multiplă sau, în final, acul bifurcat (multipunctura), instrumentul standard, ieftin, fiabil, uşor de manipulat, renunţându-se la lanţetă şi la administrarea cu jet-injectorul. Eficienţa vaccinului a fost demonstrată şi susţinută de descreşterea continuă şi progresivă a incidenţei cazurilor de variolă până la eradicarea din 1977. Nu a existat nici un test epidemiologic de control al eficienţei vaccinului. Singura cerinţă se referea la asigurarea potenţei vaccinului. Uşurinţa de administrare (costul redus, existenţa cicatricei vaccinale – marker al vaccinării care se putea datora însă şi infecţiilor locale bacteriene, nu numai replicării virusului) nu a fost egalată de nici un alt vaccin.

Complicaţiile vaccinării. S-au descris: 1. *exanteme cutanate anormale* de tipul *eczema vaccinatum* la persoane vaccinate sau la contacţii lor cu eczeme în antecedente sau în momentul vaccinării; exantemul apare la nivelul eczemei, difuzează cutanat, fiind însoţit de febră şi limfadenopatie, cu o evoluţie gravă chiar spre deces, cu o frecvenţă aproximativă (diverse studii) de 35 cazuri la 900.000 vaccinări sau 38 la 5-6 milioane de vaccinaţi; 2. *vaccina progresiva* (*Vaccinia necrosum*) apare numai pe teren imunodeficient, cu deces în 3-5 luni, 5-6 cazuri la 5,5 milioane primovaccinaţi sau la 8,5 milioane nevaccinaţi; 3. *vaccina generalizată* apare la 6-9 zile de la vaccinare (viremie tranzitorie) cu prognostic bun şi o frecvenţă de 241 cazuri la 1 milion primovaccinaţi (SUA) sau 162 la 5 milioane vaccinaţi (Anglia); 4. *infecţia accidentală* (degete, pleoape, cornee, vulvă, perineu) cu 5-6.000 cazuri la milionul de vaccinaţi; 5. *amigdalita postvaccinală*; 6. *encefalopatia şi encefalita postvaccinală*, care apar după vârsta de 2 ani; letalitate între 9 şi 57% sau vindecare în aproximativ 2 săptămâni cu sau fără sechele. Incubaţia medie este 6-10 zile în cazul encefalopatiei şi 11-15 zile în cazul encefalitei. Frecvenţă între 7 şi 103 cazuri la un milion de vaccinaţi; 7. *transmiterea verticală* este posibilă (făt cu vaccină generalizată; născuţi morţi sau cu supravieţuire doar de câteva zile).

Contraindicaţiile administrării vaccinului cu V. Vaccinia se referă la: dezordini imune (agama, hipogamaglobulinemia, neoplasmul care afectează sistemul reticuloendotelial, medicaţia imunosupresivă); eczemele; graviditatea; tulburări ale sistemului nervos central; boli acute infecţioase; lepra lepromatoasă (discutabilă). Vaccinarea simultană antivariolă, anti-DTP, Polio, BCG, febra galbenă se poate recomanda. Vaccinarea antirujeolă cu virus viu atenuat, uşor imunodeprimantă, poate reduce protecţia faţă de antigenele administrate simultan, în zone diferite.

Virusul Cowpox a fost diferenţiat de *Virusul Vaccinia*, în 1939, de către A.W. Downie. Transmiterea virusului de la vaci la om se face prin contactul direct al mâinilor mulgătorilor din fermele de lapte, cu leziunile de mamită a vacilor. Boala, la om, este considerată o zooantroponoză, cu manifestări locale, la nivelul locului de inoculare, sub forma unor ulceraţii. Ceely, încă din 1842, o consideră ocazional epizootică, de regulă sporadică. Între 1969 şi 1981, D. Baxby, studiind 16 cazuri la om (copii, adolescenţi şi adulţi cu leziuni la mâini şi obraz), cazuri virologic confirmate, găseşte doar 3, având contact cu vacile bolnave. *Virusul Cowpox* a mai fost izolat de la elefant, okapi, rinocer, leu, pantera neagră, jaguar, puma, care au prezentat exantem generalizat, hemoragic şi fenomene pulmonare cu forme clinice moderate sau severe. Toate aceste animale proveneau din grădini zoologice şi circuri. Nici unul dintre aceste cazuri nu a avut contact cu cazuri de *Cowpox* la om sau vacă. Diagnosticul (analiză ADN) a fost de certitudine, absenţa asemănărilor cu tulpinile martor de Vaccinia şi variolă fiind foarte clară. Animalele de la care s-a izolat *V. Cowpox* au fost, fără îndoială, gazde incidentale, fără rol epidemiologic. Izolarea virusului de la rozătoare sălbatice în Turkmenia şi prevalenţa mare a anticorpilor (la gerbil) par să indice sursele naturale. În Anglia, au fost puşi în evidenţă la un rozător indigen, anticorpi anti-orthopoxvirusuri, probabil induşi de circulaţia *V. Cowpox*. Infecţiile atâtor specii de mamifere, din grădinile zoologice, s-ar putea datora rozătoarelor, utilizate în hrana felinelor etc., care, la rândul lor, pot fi sursă de virus pentru om. Diagnosticul diferenţial la vaci se face cu mamita herpetică şi *V. Pseudocowpox*, agent al nodulilor lăptarilor. La om, leziunile apar pe mâinile (la police, arătător, medius) mulgătorilor, uneori chiar şi pe antebraţe, faţă. Rareori este prezentă febra, limfodenita şi limfangita.

Virusul Monkeypox a fost izolat din leziunile exantemului generalizat al unei maimuţe captive, în 1968, de către von Magnus. Asemănarea, în multe privinţe, cu virusul variolei, în plină campanie de eradicare globală, a indus teama existenţei unui eventual virus variola-like, care ar fi putut compromite campania de eradicare. Ca o primă măsură, OMS-ul a solicitat laboratoarelor (peste 70) care utilizau maimuţe (producţia şi controlul vaccinului polio mai ales) să informeze asupra existenţei unor cazuri izolate la maimuţe, la om sau a unor microfocare. În absenţa oricărui caz la om, analizele au atestat prezenţa manifestărilor clinice la maimuţele care, din raţiuni comerciale, proveneau mai ales din Asia, sugerând prezenţa virusului numai în această zonă geografică. Ipoteza a fost infirmată de studiul prevalenţei anticorpilor specifici la peste 1.000 de maimuţe, care a demonstrat absenţa anticorpilor, pe de o parte, iar pe de alta, de semnalarea în 1970 a primului caz la om, în Africa. Astfel, s-a recunoscut prezenţa virusului numai în Africa, boala la maimuţele captive din Asia fiind posibilă prin contaminarea acestora în timpul transportului la distanţă. Anticorpii au fost puşi în evidenţă în fostul Zair, la 89 specii de maimuţă şi două de veveriţă. Caracteristicile biologice ale virusului *Monkeypox* sunt cele ale virusurilor orthopox. Analiza ADN, cu ajutorul endonucleazelor de restricţie, harta genomului, comparaţia – dendograma au atestat condiţia de specie diferită faţă de celelalte orthopoxvirusuri. Spectrul de gazdă este foarte larg, multe dintre speciile de laborator fiind infectate. Pe membrana chorioalantoidiană a embrionului de găină produce pocksuri hemoragice, de dimensiuni medii, şi o leziune tegumentară papulară cu un centru hemoragic după inoculare intradermică la iepure. În culturi celulare, lizează monostratul celular. Faptul că nu creşte în celulele de rinichi embrionar de porc, în timp ce virusul variolei creşte, constituie markerul de diagnostic diferenţial. Analiza genetică a ADN-urilor diferitelor tulpini de virus *Monkeypox* (de la cazuri umane, de la maimuţe şi din diverse ţări) comparativ cu tulpini martor de *Virus Vaccinia* şi variolă major şi minor, a scos în evidenţă diferenţele clare faţă de virusurile martor şi gruparea tulpinilor de *Virus Monkeypox* după provenienţă geografică, şi nu după anul izolării sau după origine (om, maimuţă). Ca şi celelalte orthopoxvirusuri care induc pocksuri hemoragice, *V. Monkeypox* produce *mutante* albe (*white pox*). *Diagnosticul diferenţial* cu virusul variolei se face pe prezenţa pocksurilor hemoragice, temperaturii plafon, leziunilor hemoragice după inoculare la iepure şi absenţa creşterii pe linia celulară rinichi fetal de porc. *Diagnosticul serologic* este mai frecvent utilizat, izolarea fiind dificil de realizat, în absenţa persistenţei virale şi a rarităţii capturării de animale bolnave viremice. Au fost utilizate imunofluorescenţa, radioimunometria, ELISA, gelprecipitarea. Diagnosticul de specie (variola, vaccinia, monkeypox)

se face cu seruri hiperimune, adsorbite cu suspensie virală convenabilă; serurile se testează în final, prin precipitare în gel, pentru anticorpii reziduali.

Boala la maimuța captivă a fost descrisă la *cynomolgus*, de către Magnus. Exantemul apare într-un singur val, cu papule discrete pe trunchi, coadă, față, membre, fiind abundentă palmo-plantar. Papulele evoluează către vezicule, se ombilichează, se transformă în cruste, care se desprind la 8-10 zile de la debut. Uneori pot apărea la nivelul mucoasei orofaringiene ulcerații cu un diametru de 2 mm. Viremia este tranzitorie. S-au semnalat şi cazuri severe (2 urangutani captivi care decedează înainte de apariția papulelor veziculate).

Boala la om. În deceniul opt şi la începutul celui de-al nouălea, fuseseră înregistrate peste 400 cazuri de Monkeypox la om, 283 fiind (între 1970 şi 1984) studiate în detaliu, iar 89% dintre acestea proveneau din mici sate cu o populație de maximum 1.000 locuitori, 10% dintre cazuri cu 1.000-5.000 locuitori şi doar 3 din localități, cu peste 5.000 de locuitori. Majoritatea proveneau din Republica Democratică Congo, explicația ținând de faptul că întreaga regiune (20.000 locuitori, 60.000 km^2), plasată geografic în zona tropicală, ploioasă, cu păduri dense, cu locuitori care se ocupă cu vânătoarea şi agricultura rudimentară, a fost intens supravegheată. Clinic, Monkeypoxul se aseamănă foarte mult cu variola obişnuită; nu s-a descris forma hemoragică sau plată. Majoritatea cazurilor prezintă limfadenopatii pronunțate, inghinal, în regiunea gâtului sau generalizat, care apar cu 1-3 zile înaintea exantemului, însoțind febra şi prostrația. La fel ca în cazul variolei, leziunile evoluează mai mult sau mai puțin simultan, de la papulă, veziculă ombilicată, la crustă. Distribuția este centrifugă şi poate acoperi tot corpul, inclusiv palmele şi plantele. Leziunile apar şi pe mucoase (limbă, mucoasa genitală). La cei vaccinați antivariolă, manifestarea poate fi suficient de benignă, cu o leziune unică care poate trece neobservată. După desprinderea crustelor, zonele rămân hipopigmentate, hiperpigmentația apare în 4-5 luni, iar cicatricele tind să dispară în 4-5 ani; de regulă, cicatricele persistente sunt cauzate de suprainfecțiile bacteriene. Manifestarea clinică poate fi clasificată ca uşoară, medie şi severă, după numărul leziunilor cutanate şi simptomele sistemice. Cazurile severe apar la copii nevaccinați antivariolă, cu o letalitate de 11,3% între 0 şi 4 ani şi de 7,7% între 5 şi 14 ani. Doar 10,8% dintre cazuri s-au înregistrat printre vaccinați. Infecțiile subclinice au fost semnalate, iar anticorpi specifici au fost prezenți la 16% dintre contacții testați.

Procesul epidemiologic

Monkeypoxul este considerat o zooantroponoză pe care omul o poate contracta de la un animal sălbatic; boala se manifestă prin cazuri sporadice, unice sau mai rar multiple, aria sa de răspândire fiind o arie geografică a Africii, situată în zona tropicală, cu păduri umede şi cu o populație care practică culesul şi vânătoarea cel puțin o parte din timp. Uneori, boala poate fi transmisă de la om la om şi a fost descrisă în R.D. Congo la pigmei, sursa recunoscută de populație fiind maimuțele vânate. Distribuția pe vârste variază între 6 luni şi 53 ani, cu 51,3% la bărbați, față de 49,7% la femei. Atât cazurile primare având ca sursă animalul sălbatic, cât şi cele secundare apar majoritar la copii, cele de la adulți revendicând contacte strânse (copil-mamă). Distribuția cazurilor este relativ uniformă de-a lungul anului, fără variații sezoniere. *Sursele* au fost reprezentate, în R.D. Congo, de animalele sălbatice în 70% din cazuri, restul revenind bolnavilor care au realizat transmiterea persoană la persoană. Animalele sălbatice (vânate, jupuite, utilizate în alimentație), de la care s-au obținut şi izolate, sunt reprezentate de 8 specii de maimuță (65%), veverițe (12%) antilope şi gazele (12%), rozătoare terestre (9%) şi altele (3%). Maimuțele aparțin genului *Cercopitecus* (71%), *Colobus* (12%) şi *Cercocebus* (8%). Din rozătoare, 2/3 au fost reprezentate de veverițe, restul de *Cricetidae*. Satele sunt dispuse de-a lungul drumului practicabil, cu o mică zonă agricolă; cu păduri dense situate la 3-5 km. Fauna este caracteristică fiecărei zone (păduri, zona agricolă şi satul propriu-zis), cu circulație frecventă a animalelor între zone. Populația din zonă se deplasează, în funcție de vârstă, după cum urmează: copiii însoțesc mamele la muncile agricole între 3 şi 5 ani; peste vârsta de 5 ani vânează animale mici, pentru ca peste vârsta de 15 ani să pătrundă frecvent în pădure pentru vânătoare. *Transmiterea* de la o persoană la alta este posibilă, de la cazurile primare (sporadice, unice, prin contacte cu animalul sălbatic) sau coprimare, infecții multiple de la o sursă comună, cu aproximativ 7 zile diferență între contact şi debut. Intervalele acceptate pentru a eticheta transmiterea ca fiind de la o persoană la alta sunt de 7-23 zile incubație. Un asemenea mod de transmitere a atins în R.D. Congo nivelul de 31,4%, cazurile secundare reprezentând 15,7% printre contracții de gospodărie nevaccinați şi doar 0,6% printre vaccinați; oricum, mult mai puțin decât în cazul variolei (58,4% față de 3,8%); nu s-au înregistrat mai mult de 4-6 transmiteri „în lanț" de la persoană la persoană. Seroprevalența infecției cu *Virusul Monkeypox* la om a fost studiată pe 10.300 seruri, provenite din R.D. Congo, Coasta de Fildeş, Sierra Leone şi Congo-Brazaville, de la nevaccinați. Rezultatele pozitive prin RHAI şi IF au variat între 12,5 şi 9,2% (media 15,4%) şi între 0 şi 1, în cazul rezultatelor specifice de specie pentru *v. Monkeypox*, obținute prin radioimunotestare, cu antigen absorbit. Prevalența anticorpilor specifici a fost de 4 ori mai mare la grupul de vârstă 5-9 ani (1,31%), comparativ cu grupul 0-4 ani (0,33%).

Studii ecologice. Concluzia inițială a acestor studii indicau maimuțele ca posibilă sursă de virus, deoarece aceste animale trăiesc în mici colectivități, foarte mobile, infecțiile persistente şi transmiterea prin insecte fiind absentă; din 1979, atenția a fost îndreptată către animale sălbatice, mai ales rozătoarele terestre şi arboricole, suficient de numeroase ca număr să poată asigura transmiterea şi persistența virusului în natură. Supravegherea seroprevalenței la primatele din Africa de Vest a pus în evidență anticorpi specifici de gen şi de specie. În 1979 au fost testate, în R.D. Congo, prin RHAI şi RIA, folosind ser adsorbit, 9 specii de maimuțe şi 2 de veverițe, cu prezența anticorpilor specifici de gen şi de specie, la 6 specii de maimuță. Majoritatea studiilor au fost efectuate până în 1986, sub coordonarea centrelor colaborative Atlanta şi Moscova. În concluzie, infecția cu *V. Monkeypox* rămâne o boală rară, după

cum a dovedit-o supravegherea epidemiologică a unor zone din Africa, unde au fost semnalate în perioada 1982-1986 331 cazuri, într-o populaţie de 5 milioane locuitori.

Bibliografie

1. Baxby D.: *Poxviruses*. În: *Topley & Wilson's Microbiol.*; A. Ballow *et al.* (coord.), vol. 1, Ed. L. Collier, 1998, 367-383.
2. Basu R.N., Jezek J., Ward N.A.: *The eradication of smallpox from India*; WHO SEARO, New Delhi, 1979.
3. Benenson S.A.: *Smallpox in viral infection of humans*; Alfred S. Evans şi Richard Kaslow (coord.), ediţia a IV-a, Plenum Medical Book Company, 1997.
4. Fenner D.A., Henderson I., Jezek A.Z., Dadny I.D.: *Smallpox and it's eradication*; WHO, Geneva, 1988, 1-209, 1287-1320.
5. Gispen R., Saathof B.: White poxvirus from monkeys; *Bull. WHO*, 1972, 46, 585-592.
6. Gispen R.B.: Three specific antigen produced in vaccinia, variola and Monkeypox infections; *J. Inf. Dis.*, 1974, 129, 289-295.
7. Gispen R.B., Saathof B., Hekker A.C.: Monkeypox – specific antibodies in human and simian sera from the Ivory Coast and Nigeria; *Bull. WHO*, 1976, 53, 355-360.
8. Henderson D.A.: *Surveillance – The key to Smallpox eradication*; WHO, Geneva WHO/SE, 1968, 682.
9. Henderson D.A.: Smallpox: clinic and epidemiologic features; *Emerg. Inf. Dis.*, 1999, 8, 4, 537-539.
10. Jezek Z., Marennikova S.S., Mutombo M. *et al.*: Human Monkeypox: a study of 2510 contacts of 214 patients; *J. Inf. Dis.*, 1986, 154, 551-555.
11. Jezek Z., Nakano J.H., Orita J. *et al.*: Serological servey for human Monkeypox infections in a selected population in Zaire; *J. Trop. Med. Hyg.*, 1987, 90, 31-38.
12. Rapp L.S., Esposito J.J., Laparev N.V., Palumbo J.G.: Poxviruses infecting humans. În: *Manual Clinic of Microbiology*; P.R. Murray , E.J. Brown *et al.* (coord.), 1999, 1137-1144.

Hepatitele virale

Monica Sabău

Introducere

Hepatitele virale sunt îmbolnăviri cauzate de virusuri diferite ca structură şi încadrare taxonomică, cu manifestări clinice polimorfe şi cu răspândire universală. Reprezintă unele dintre cele mai comune tipuri de infecţii virale, ocupând în prezent primele locuri între bolile transmisibile.

Sunt cunoscute în prezent şapte hepatite virale, unele cauzate de virusuri al căror tropism hepatic primar este dovedit (virusurile A, B, C, D, E), altele cauzate de virusuri „candidate" la acest grup (virusul G şi TT).

În succesiunea evenimentelor care au permis cunoaşterea hepatitelor virale sub toate aspectele se pot delimita mai multe etape. Observaţiile clinico-epidemiologice reprezintă o primă etapă; în decursul timpului, dar mai ales cu ocazia conflagraţiilor militare (războiul civil din SUA, primul şi al doilea Război Mondial etc.), au fost analizate circumstanţele de apariţie şi de extindere ale bolii (vaccinarea efectivelor militare americane contra febrei galbene şi condiţiile de sanitaţie precare, aglomeraţiile, aprovizionarea defectuoasă cu apă potabilă), delimitându-se cele două entităţi, hepatita „serică" şi hepatita „epidemică" (6). Dovezi asupra existenţei a două virusuri, asupra unor aspecte clinice (perioada de incubaţie, calea de pătrundere a virusurilor în organism, modificările biochimice), au fost aduse de experimentele pe copii retardaţi mental efectuate de Krugman (1956) şi confirmate de Boggs (1970) pe voluntari adulţi, deţinuţi în penitenciarul Joliet-Illinois (2, 7). Cercetările lui Krugman au condus la izolarea a două tulpini MS_1 (virusul hepatitei A) şi MS_2 (virusul hepatitei B). Etapa următoare de cercetare virusologică a fost impulsionată de descoperirea antigenului Australia (AgHBs al VHB) de către Blumberg în 1967 şi de semnalarea unui antigen-like în materiile fecale, respectiv de izolarea, în 1973, a virusului hepatitei A (1, 5). Caracterizarea în detaliu a structurii VHA şi VHB a permis elaborarea unor tehnici sensibile şi specifice (RIA, ELISA) prin care, pe baza markerilor serici, se pot delimita hepatita virală A şi B.

La începutul anilor '80, au fost introduşi termenii de hepatite non-A, non-B (HNANB), care includeau hepatitele la care s-a putut exclude etiologia VHA şi VHB. Din conglomeratul HNANB s-au desprins apoi hepatitele C, E, G şi cea produsă de virusul TT, o dată cu descoperirea prin metoda clonajului molecular al VHC (1989), VHE (1990), VHG (1995) şi VTT (1997) (4, 9, 10, 11).

Hepatita virală A este consecinţa infecţiei produse de un picornavirus hepatotrop care se transmite preponderent enteral, evoluează endemo-epidemic în ţările mai puţin dezvoltate economic, afectează mai ales copii care fac forme, predominant, inaparente. Este o afecţiune autolimitantă, evoluează benign, totuşi în ultimul timp boala imprimă o evoluţie severă la adulţii din ţările care au făcut progrese evidente în sanitaţie sau la cei din ţările dezvoltate care se deplasează în zone endemice.

Hepatita virală B este cauzată de un hepadnavirus care se transmite parenteral, sexual, perinatal-vertical

sau prin „modul de viaţă". Boala are o răspândire universală, manifestându-se de la forma sporadică la pandemie trenantă. Virusul hepatitei B induce starea de purtător de virus, al căror număr a depăşit 360 milioane, fiind cauza principală a întreţinerii endemiei. Infecţia cu VHB cuprinde un spectru larg de manifestări clinice, de la formele inaparente, la hepatită fulminantă, hepatită cronică, ciroză şi cancer hepatic primar (CHP), virusul având atât acţiune oncogenă indirectă, cât şi directă.

Hepatita virală D este cauzată de un virus defectiv care se replică şi iniţiază infecţia în prezenţa VHB, AgBHs realizând incapsidarea. Infecţia este dependentă de statusul infecţiei cu VHB, deosebindu-se situaţia de infecţie simultană cu ambele virusuri, „coinfecţia" care evoluează autolimitant şi „suprainfecţia" cu VHD a persoanelor cu infecţie cronică B sau purtători sănătoşi de VHB, situaţie în care poate să apară hepatita fulminantă, dar mai ales infecţia persistentă. Aceasta poate progresa, în procente relativ mari, spre hepatită cronică şi ciroză.

Hepatita virală E este cauzată de un virus inclus în familia *Caliciviridae*, transmisibil enteral. Epidemiologia hepatitei virale E este în mare asemănătoare cu a hepatitei A, având însă şi elemente distincte (afectarea adulţilor tineri, posibilitatea de evoluţie colestatică, fatalitatea ridicată la gravide).

Hepatita virală C. În 1989, a fost izolat un nou virus, virusul hepatitei C, încadrat în familia *Flaviviridae*, având variabilitate şi eterogenitate genetică mare, care imprimă un aspect particular istoriei naturale a infecţiei. Hepatita virală C are o pondere relativ mică, infecţia evoluează în covârşitoarea majoritate a cazurilor (80-90%) persistent, silenţios, având tendinţă marcată de cronicizare şi malignizare. Virusul C contribuie esenţial şi la inducerea hepatitei posttransfuzionale (HPT).

Hepatita virală G. Excluzându-se intervenţia virusurilor hepatitice A-E şi a celor care afectează secundar ficatul (virusurile Epstein-Barr, citomegalic, herpex simplex, varicelo-zosterian, al rujeolei, al rubeolei şi adenovirusurile), s-a demonstrat existenţa unei hepatite acute (10% HPT şi 20% cu evoluţie sporadică), denumită hepatita non A-E, iar în 1995, s-a descoperit virusul G (VHG), care aparţine familiei *Flaviviridae*, se transmite parenteral şi de la mamă la copil, iar ponderea transmiterii sexuale, familiale şi nosocomiale este în curs de evaluare. Hepatita virală G are o răspândire universală, cu rate de afectare mari în unele zone (Africa), evoluând acut şi persistent. Intervenţia directă a VHG în producerea hepatitei cronice şi a CHP nu este complet elucidată. Afectează cu precădere anumite grupuri populaţionale cu risc: toxicomani, politransfuzaţi, hemodializaţi.

Hepatita cu virusul TT. În Japonia, în 1997, a fost izolat, de la cazuri cu HPT, un nou virus, asemănător circovirusurilor. Se transmite prin intermediul sângelui, fiind depistat în procente ridicate la persoane care vin în contact nemijlocit cu sânge (hemofilici, hemodializaţi). În acelaşi timp s-a constatat că induce rate ridicate de portaj (donatori de sânge, populaţie generală), fiind, de asemenea, identificat frecvent de la cazuri cu hepatite cronice şi fulminante. Cercetări viitoare vor trebui să elucideze apartenenţa VTT la virusurile hepatotrope şi să precizeze intervenţia lui în inducerea hepatitelor cronice, având în vedere slaba corelaţie dintre prezenţa acestuia, modificările hepatice şi nivelul transaminazelor serice.

Descoperirea şi caracterizarea până în prezent ale acestor virusuri, cu tropism hepatic consacrat sau candidate, dovedesc valabilitatea conceptului de pluralitate etiologică a hepatitelor virale, emis în 1945-1946 de savanţii Şt.S. Nicolau şi N. Cajal, concept care constituie o prioritate a şcolii româneşti de virusologie (8, 13). Se ridică următoarele întrebări: va continua creşterea numărului hepatitelor virale?, care este viitorul epidemiologiei lor?, care este originea virusurilor hepatitice noi?, care vor fi măsurile de prevenire în viitor?

Bibliografie

1. Blumberg B.S., Cerestley B.S., Hungerford D.A.: Australia antigen in Down's syndrome, leukemia and hepatitis; *Ann. Intern. Med.*, 1967, 66, 924.
2. Boggs J.D., Melnick J.L., Conrad M.E., Felsher B.F.: Viral hepatitis: clinical and tissue culture studies; *JAMA*, 1970, 214, 1041.
3. Cajal N., Babeş V.T.: *Plurietiologia hepatitelor virale*; Seminarul Şt.S. Nicolau, Bucureşti, 1978.
4. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J. *et al.*: Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome; *Science*, 1989, 244, 359-362.
5. Feinstone S.M., Kapikian A.Z., Purcell R.H.: Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness; *Science*, 1973, 182, 1062.
6. Gust I. D., Feinston S. M.: *Hepatitis A*; CRC Press. Inc., Boca Raton, Florida, 1988, 1-40.
7. Krugman S., Giles J.P., Hammond J.: Infections hepatitis; *JAMA*, 1967, 200, 365.
8. Nicolau Şt.S., Cajal N.: Hepatita epidemică sau hepatite epidemice?; *Bul. Ştiinţific Acad. României*, Secţia Ştiinţe Medicale, 1950, 2, 9.
9. Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K. *et al.*: A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminaze levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997, 24, 92-97.
10. Reyes G.R., Purdy M.A., Kim J.P. *et al.*: Isolation of a cDNA from the virus responsable for enterically transmitted non-A non-B hepatitis; *Science*, 1990, 247, 1335-1339.
11. Simons J. N., Leary T. A., Dawson G. J. *et al.*: Isolation of a novel virus like sequences associated with human hepatitis; *Nature Med.*, 1995, 1, 564-569.

Hepatita virală A

Date generale

Hepatita virală A (HVA) este considerată una dintre cele mai vechi boli, afirmându-se că a fost cunoscută din timpul lui Hipocrat, care a descris simptomele aşa numitului „icter epidemic" în *De internis affectionibus*. Izbucniri epidemice, mai mult ca probabil de HVA, au fost descrise în secolele XVII-XVIII în Europa, prima având loc în 1745. Până în anul 1874, au fost inventariate de Hirsh (1886) şi Bachman (1952) peste 100 epidemii (10). După anul 1855, boala a fost denumită „icter cataral", considerându-se că este o afecţiune inflamatorie a căilor biliare. O descriere ştiinţifică a bolii a fost făcută de Cockrayne în 1912, care foloseşte pentru prima dată termenul de „hepatită infecţioasă" (10).

Afecţiunea a devenit frecventă, îmbrăcând aspectul de izbucniri epidemice, cu ocazia campaniilor militare, motiv pentru care a mai fost denumit „icter soldăţesc". Spre exemplu în timpul războiului civil din America s-au înregistrat 70.000 de cazuri, iar în primul Război Mondial au apărut epidemii printre soldaţii trupelor britanice, franceze, germane şi române (10).

Cele două mari epidemii din timpul celui de al doilea Război Mondial, epidemia din 1942, care a totalizat 49.230 cazuri, peste 28.000 consecutive vaccinării anti-febră galbenă efectuată soldaţilor americani, şi epidemia care a afectat militari şi civili germani şi francezi, mai ales în campania din Africa de Nord, au permis delimitarea a două entităţi morbide: „hepatita serică" şi „hepatita epidemică". Ulterior, în anul 1947, McCallus a introdus în literatura medicală termenii de hepatită virală A şi B. Studiile efectuate în Anglia şi SUA pe voluntari au adus precizări importante privind „poarta de intrare" a virusului în organism, durata perioadei de incubaţie, infectivitatea, precum şi precizări asupra posibilităţilor de prevenţie cu imunoglobuline (12, 21, 22, 29). Infecţiile experimentale efectuate de Krugman la căminul-şcoală pentru copii retardaţi mental de la Willowbrook – SUA au condus la izolarea tulpinei de virus al hepatitei A, denumită MS$_1$. Cercetările efectuate pe copii au fost confirmate şi pe voluntari umani adulţi din penitenciarul Joliet – Illinois (10). Folosind suspensii de materii fecale provenite de la voluntari umani infectaţi experimental, Feinstone, Kapikian şi Purcell (7) vizualizează virusul hepatitei A în microscopie electronică. După 6 ani de la acest eveniment, Provost şi Hilleman (40) au reuşit cultivarea virusului şi pasaje succesive în culturi celulare, reuşită care a deschis calea pentru obţinerea unui vaccin.

Încă din anii '50, s-au făcut încercări de transmitere experimentală a infecţiei la animale, marmosetele şi cimpanzeii inoculaţi pe cale orală, i.m. sau i.v. au dezvoltate semne biochimice şi histologice de boală, în materiile fecale fiind semnalată prezenţa AgVHA (5, 31, 33).

În ultimul timp, studiile de biologie moleculară au dus la progrese importante în cunoaşterea structurii VHA, a modului de organizare a genomului şi în precizarea mecanismelor patogenetice. A fost, de asemenea, obţinută o gamă largă de tehnici utilizate în evidenţierea markerilor virali de fază acută, precum şi a celor care atestă trecerea prin infecţie cu instalarea imunităţii. Aplicarea şi extinderea tehnicilor serologice şi moleculare au contribuit la o mai bună cunoaştere a răspândirii VHA şi la instituirea unor măsuri de prevenţie şi combatere a bolii. De la începutul anilor '80, s-a remarcat, în ţările dezvoltate economic şi cu condiţii de sanitaţie foarte bune, o scădere a incidenţei HVA care însă a rămas inevitabilă în ţările slab dezvoltate, unde este afectat segmentul populaţional foarte tânăr, care face, de obicei, forme subclinice, asimptomatice, creându-se astfel iluzia unei evoluţii sporadice. Ameliorarea standardelor de sanitaţie şi de igienă în ţările în curs de dezvoltare şi reducerea consecutivă a circulaţiei VHA pot avea drept consecinţă creşterea aparentă a incidenţei hepatitei A, în urma deplasării îmbolnăvirilor spre vârstele adulte, la care apar forme icterice, uneori cu evoluţie prelungită şi chiar severă.

Infecţia cu VHA are actualmente o prevalenţă ridicată în ţări din Africa, Asia, America Centrală şi de Sud, zone în care, pe fondul endemic, pot apărea izbucniri epidemice. În Europa de Nord-Vest, SUA, Canada, Japonia, boala este sporadică, fiind afectate unele grupuri cu risc între care voiajorii. Rata de incidenţă a hepatitei A la turiştii din Europa de Vest şi SUA, care au călătorit în zone puternic endemice, a fost apreciată la $3^0/_{00}$ de turişti pe luna de sejur, valori care pot să ajungă chiar la $20^0/_{00}$.

Agentul etiologic

Virusul hepatitei A (VHA) are dimensiuni mici (27 nm), fără anvelopă, fiind constituit dintr-un ARN monocatenar cu polaritate pozitivă, incluzând aproximativ 6.500 nucleotide, care sintetizează o proteină, din scindarea căreia de către proteaza 3C rezultă proteinele structurale V_1-V_4 (7). VHA este stabil la pH scăzut, în consecinţă aciditatea gastrică nu îi distruge viabilitatea. Rezistă la uscăciune, supravieţuieşte la îngheţ, persistă luni de zile în apa dulce sau sărată, motiv pentru care moluştele contaminate şi consumate crude pot transmite virusul. Îşi menţine infectivitatea câteva zile în alimente. Este inactivat la temperatura de 60°C, precum şi de formol, etanol, raze ultraviolete. Stabilitatea virusului la variate condiţii de temperatură şi pH îi permite difuzibilitatea şi persistenţa în mediul extern cu posibilităţi de extindere a infecţiei (1). Din cauza absenţei anvelopei lipidice, VHA este rezistent la solvenţii lipidici. Nu este inactivat nici de detergenţii folosiţi pentru securizarea produselor de sânge (24).

VHA se propagă pe linii celulare FRh K-4, AGMK, PLC, PRF-5 (11, 41) sau Detroit 6 (VA), în condiţiile cultivării concomitente cu adenovirusul tip 3 (23). Propagarea pe linii celulare a permis obţinerea de material imunogen pentru vaccinuri convenţionale. Cu toate că, iniţial, s-a considerat că VHA are o structură antigenică unitară, recent a fost demonstrată existenţa a patru

genotipuri pentru tulpinile umane (genotipul I, II, III şi VII) şi trei genotipuri (IV, V, VI) specifice tulpinilor simiene (27). Încadrarea VHA între enterovirusuri s-a dovedit a fi incorectă, analiza în detaliu a genomului viral şi clarificarea aspectelor de patogenie au permis reclasificarea într-un gen aparte a familiei *Picornaviridae*, genul *Hepatovirus* (26).

Procesul epidemiologic

Sursa de virus este umană, fiind reprezentată de *bolnavii* cu semne clinice evidente sau inaparente, care sunt eliminatori de virus la 10-14 zile de la infecţie. Cea mai contagioasă perioadă este cea anterioară debutului (1-2 săptămâni) şi aproximativ 5-7 zile după debut. Ponderea mare, de până la 90%, a formelor asimptomatice şi fruste înregistrate la copii fac din acest grup populaţional o sursă importantă de virus cu rol în menţinerea endemicităţii infecţiei.

Calea de pătrundere a VHA în organism este orală, acesta se multiplică primar în hepatocite, deşi cantităţi mici de antigen viral au fost găsite în nodulii limfatici şi splina animalelor infectate experimental (cimpanzei, marmosete). Din ficat, prin intermediul bilei, virusul ajunge în intestin, eliminându-se prin materiile fecale. Virucopria apare la aproximativ 2 săptămâni de la infecţie, este intensă în a doua parte a incubaţiei şi diminuează treptat, paralel cu instalarea fenomenelor clinice şi biochimice. Genomul viral poate fi însă prezent în fecale câteva luni (57). Viremia este de scurtă durată şi de intensitate mică, titrul virusului fiind de 1000 de ori mai mic decât în fecale.

Apariţia răspunsului imun, a anticorpilor anti-VHA de ambele subclase are loc precoce. La sfârşitul perioadei de incubaţie apar anticorpi anti-VHA IgM, care ating titruri maxime la 2-4 săptămâni de la debut, apoi descresc treptat şi, la 6-9 luni după boală, nu se mai decelează decât în proporţii foarte mici. Şi IgG anti-VHA apar relativ precoce, au o creştere lentă, ating titruri maxime la 4-6 luni şi persistă timp îndelungat (Fig. 1). Imunitatea secretorie pare să nu joace un rol prea mare în mecanismul de apărare, secreţia redusă de IgA reflectă de asemenea nereplicarea virusului în intestin (27). Starea de *purtător cronic* sangvin sau de *excretor cronic* intestinal nu este acceptată, *clearance*-ul viral realizat prin mecanisme imune duce la rezolvarea infecţiei, virusul nu persistă în organism şi nu induce cronicizare.

Modurile şi căile de transmitere. În transmiterea virusului este recunoscut atât modul direct, cât şi indirect. *Modul direct* se realizează prin contact interuman în familii, colectivităţi, în special de copii şi presupune minusuri în sanitaţie şi în educaţie (20, 34). Studiile caz control au stabilit un risc de 38 de ori mai mare în asemenea circumstanţe (45). Tot modul direct recunoaşte şi transmiterea iatrogenă prin transfuzii sau manevre medicale, care permit transferul de sânge de la persoanele infectate, transmitere posibilă în perioadele viremice. Această modalitate este relativ rară, datorită viremiei de scurtă durată. Existenţa hepatitei A la hemofilici sau la utilizatorii de droguri injectabile ar pleda, de asemenea, pentru transmiterea parenterală, transmitere care la aceste grupuri populaţionale şi mai ales la narcomani este legată de neglijarea condiţiilor de igienă, fiind mai degrabă o transmitere indirectă (4, 9, 16, 19, 45). Transmiterea sexuală a VHA este posibilă la homosexualii cu parteneri multipli, promiscuitatea pe care o presupune o asemenea relaţie, precum şi practicile sexuale aberante contribuind la difuziunea infecţiei (13, 49). În general, transmiterea sexuală, dacă este reală, nu poate fi separată de complexul de factori care pot interveni în cadrul unui contact intim. Nu a fost documentată transmiterea verticală a virusului, de la

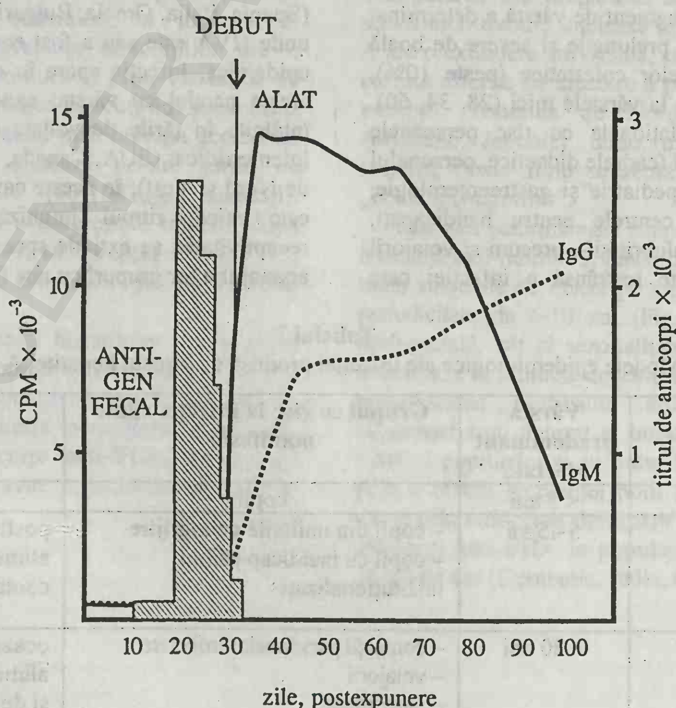


Fig. 1. *Evenimentele serologice, biochimice şi histologice în hepatita virală A*

mamă la făt, şi nici cea postnatală, prin intermediul unor fluide biologice contaminate ale mamei. *Modul indirect* de transmitere este cel mai frecvent şi presupune vehicularea VHA prin apă, alimente, diverse obiecte (veselă, jucării, obiecte de toaletă etc.) sau mâini, contaminate prin materii fecale. Apa realizează transmiterea VHA, atât prin consumul ei, cât şi prin înotul în bazine contaminate, neîntreţinute igienic şi insuficient clorinate. Consumul de apă contaminată cauzează, de obicei, episoade epidemice explozive, atunci când este implicată o pondere importantă de receptivi, fără a putea fi negată însă intervenţia ei în inducerea unor cazuri sporadice. Apele de suprafaţă, cele freatice sau de mică adâncime sunt cele mai contaminate, existând posibilitatea de deversare în ele a reziduurilor fecaloid menajere. Alimentele contaminate de către om, muşte, gândacii de bucătărie, în timpul procesării, prelucrării sau stocării lor, pot constitui suporturi în transmiterea indirectă. Acest tip de transmitere este implicat în cazul consumului de alimente neprelucrate termic. O importanţă aparte o au „fructele de mare", care concentrează cantităţi mari de VHA, consumul lor putând cauza epidemii de diverse dimensiuni (15). Aşa a fost cazul epidemiei din Shanghai, din 1988, cu peste 300.000 de îmbolnăviri.

Receptivitatea populaţiei este generală, ponderea persoanelor receptive are însă diferenţe teritoriale. În general, pentru zonele cu o circulaţie mare a virusului, receptivitatea este mai mare la copiii preşcolari. O dată cu înaintarea în vârstă, receptivitatea se epuizează, majoritatea copiilor cu vârste cuprinse între 8 şi 10 ani au trecut prin infecţie, fiind imuni (60). În ţările cu standard socioeconomic ridicat şi cu condiţii igienico-sanitare bune, prevalenţa anticorpilor anti-VHA este minimă la copii şi adolescenţi, receptivitatea este împinsă spre vârsta de adult tânăr. Creşterea dimensiunii masei receptive la acest segment de vârstă a determinat apariţia formelor icterice, prelungite şi severe de boală (2-10%), precum şi a celor colestatice (peste 10%), forme clinice rar întâlnite la vârstele mici (28, 34, 60). Constituie grupuri populaţionale cu risc persoanele aparţinând unor profesiuni (cadrele didactice, personalul medical din unităţile de pediatrie şi gastroenterologie, persoanele angajate în centrele pentru handicapaţi, lucrătorii din domeniul salubrităţii), precum şi voiajorii din zone cu sporadicitate restrânsă a infecţiei care călătoresc în zone endemice. HVA de import, prin turism, a fost semnalată în SUA, Canada sau în ţările din Vestul şi Nordul Europei (48, 56). Persoanele subnutrite, cele cu handicap neuropsihic, hemodializaţii, utilizatorii de droguri, persoanele cu afecţiuni cronice, inclusiv cele cu hepatită cronică de altă etilogie, sunt mai receptive la infecţia cu VHA.

Factorii favorizanţi ai procesului epidemiologic al HVA au importanţă în evoluţia morbidităţii, pe primele locuri situându-se nivelul economic şi condiţiile de trai deficitare, aglomeraţia, promiscuitatea care facilitează şi amplifică contaminarea interumană. Aceste condiţii, asociate cu deficienţe în igienă şi în aprovizionarea cu apă şi alimente, sunt factori care determină o frecvenţă sporită a infecţiilor cu VHA în colectivităţi preşcolare şi şcolare, şantiere, tabere de muncă etc. Calamităţile naturale de tip inundaţii, cutremure, precum şi războaiele, crizele economice grave, pelerinajele, anumite ritualuri, constituie alţi factori favorizanţi-dinamizatori ai procesului epidemiologic al HVA.

Manifestările procesului epidemiologic. HVA are o răspândire universală, cu posibilitatea de a evolua *sporadic*, *endemic*, *epidemic* şi *pandemic*. *Manifestarea sporadică* este caracteristică infecţiei cu VHA în ţările puternic dezvoltate economic, boala fiind semnalată în colectivităţi de copii sau la voiajori. *Manifestarea endemică* recunoaşte din punct de vedere cantitativ trei grade, deosebindu-se pe glob următoarele zone de endemicitate (35, 60): *zone cu endemicitate înaltă*, care includ ţări mai slab dezvoltate economic şi cu deficienţe în sanitaţie (Africa, Asia, Orientul Mijlociu, America Centrală şi de Sud), unde majoritatea populaţiei se contaminează în copilărie, infecţiile fiind preponderent asimptomatice; *zone cu endemicitate medie*, care cuprind ţările mediu dezvoltate economic şi într-un trecut nu prea îndepărtat a inclus şi unele ţări europene (Spania, Italia, Grecia, Bulgaria, România, fosta URSS), unde HVA este sau a fost endemic, respectiv endemo-epidemică; infecţia apare în copilărie, fondul imunitar creşte paralel cu vârsta; *zone cu endemicitate joasă*, întâlnite în ţările dezvoltate economic şi cu standard igienic ridicat (SUA, Canada, Japonia, zone din Europa de Nord şi Vest); în aceste cazuri, rata infecţiei la copii este mică, ritmul imunizării naturale este lent, receptivitatea se extinde spre vârsta adultă, HVA fiind apanajul unor grupuri cu risc (Tabelul I).

Tabelul I

Modele epidemiologice ale infecţiei produsă de virusul hepatitei A (27)

Zone de endemicitate	Vârsta predominant afectată	Grupul cu risc la infecţia clinic manifestă	Epidemii
înaltă	< 5 ani	copii	rare
intermediară	5 -15 ani	– copii din unităţile de îngrijire – copii cu handicap psihic instituţionalizaţi	posibile epidemii prin alimente şi apă contaminată
joasă	> 20 ani	– contacţii persoanelor infectate – voiajorii – narcomanii – homo- şi eterosexualii	ocazionale prin apă şi alimente contaminate şi de colectivitate

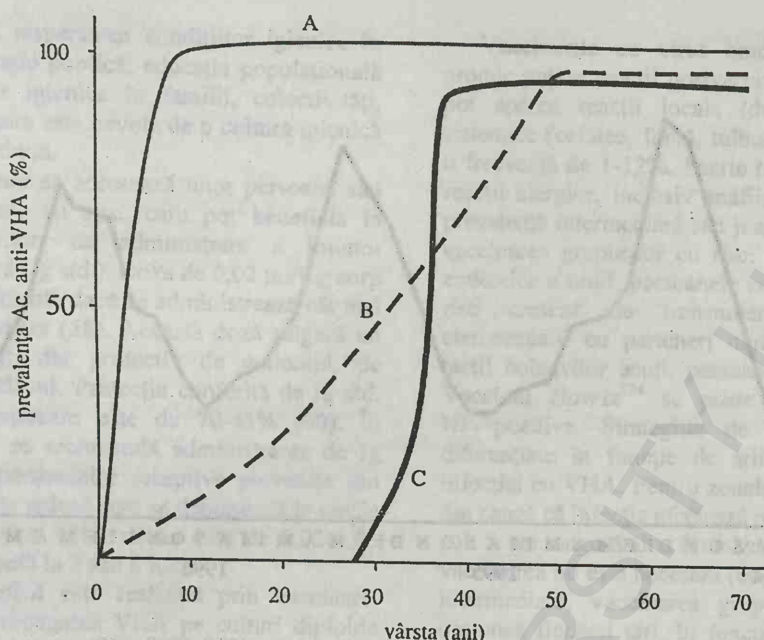


Fig. 2. *Modelele de prevalență ale anticorpilor anti-VHA, în raport cu vârsta*

Răspândirea reală a infecției cu VHA este dată nu atât de morbiditatea acută, care indică doar incidența cazurilor clinic manifeste, ci de rezultatele studiilor seroepidemiologice care reflectă gradul și ritmul infectării și ale imunizării populației. Circulația diferențiată a VHA în diverse zone geografice, legată de standardul igienico-sanitar al populației, cu afectarea predilectă a unor segmente de vârstă, a dus la delimitarea unor modele de prevalență a anticorpilor anti-VHA (Fig. 2).

Spre deosebire de modelul A, în care anticorpii anti-VHA sunt deja prezenți în prima copilărie, model specific zonelor intens endemice, în modelul B (endemicitate medie), prevalența anticorpilor are o creștere ascendentă cu maximum în jurul vârstei de 40 de ani. În modelul C, ponderea anticorpilor predomină tot la adulți care au contractat însă infecția accidental (voiajorii). România se situează printre țările cu morbiditate anuală medie (50-150$^0/_{0000}$ locuitori). Incidența bolii a cunoscut o descreștere treptată după 1980. Între anii 1991și 1999, cu excepția anului 1995, s-au înregistrat valori sub 100 cazuri noi la 100.000 locuitori (59) (Fig. 3).

Ponderea HVA din totalul hepatitelor virale acute este de 40-50% (44). Determinările serologice efectuate la persoane aparținând populației generale au scos în evidență că peste 80% dintre persoanele tinere din România au deținut anticorpi anti-VHA, acest fapt demonstrând că HVA a avut o endemicitate relativ ridicată (38, 43, 44).

Manifestarea epidemică a HVA este semnalată mai frecvent în țările cu dezvoltare economică slabă, amploarea acesteia diferă în raport cu modul de transmitere a virusului și grupurile populaționale afectate. În general, epidemiile prin consum de apă contaminată sunt cele mai extinse și au predominat în trecut. Epidemiile apărute consecutiv consumului de alimente contaminate au un caracter limitat, survenind în colectivități mici, cu afectarea unui număr redus de persoane (microepidemii). Contaminarea alimentelor se face de către purtătorii preinfecțioși care participă la manipularea sau prepararea alimentelor. *Manifestarea pandemică* trebuie înțeleasă în sensul că hepatita virală A are o extindere universală, cuprinde întreg globul, dar cu rate diferite de afectare a populației. Există și unele excepții (America de Nord, nord-vestul Europei, Australia, Japonia) unde morbiditatea este foarte scăzută, boala fiind prezentă totuși și cunoscută ca „boală a voiajorilor".

Mai ales pentru zonele temperate, HVA a înregistrat o incidență mai ridicată în lunile de toamnă-iarnă, iar epidemiile survenite de obicei pe un fond endemic au avut o periodicitate de 6-10 ani (Fig. 4). Atât periodicitatea multianuală, cât și sezonalitatea autumnală tind să se estompeze în ultimele decenii, determinând schimbări în manifestarea procesului epidemiologic. Asemenea schimbări s-au datorat și îmbunătățirii standardului de viață al populației și au putut fi demonstrate nu numai prin scăderea incidenței bolii (inclusiv la noi în țară), dar și prin reducerea simțitoare a ponderii posesorilor de anticorpi anti-VHA la populația tânără pe parcursul a 15-20 de ani (Germania, Italia, Grecia, Spania) (27).

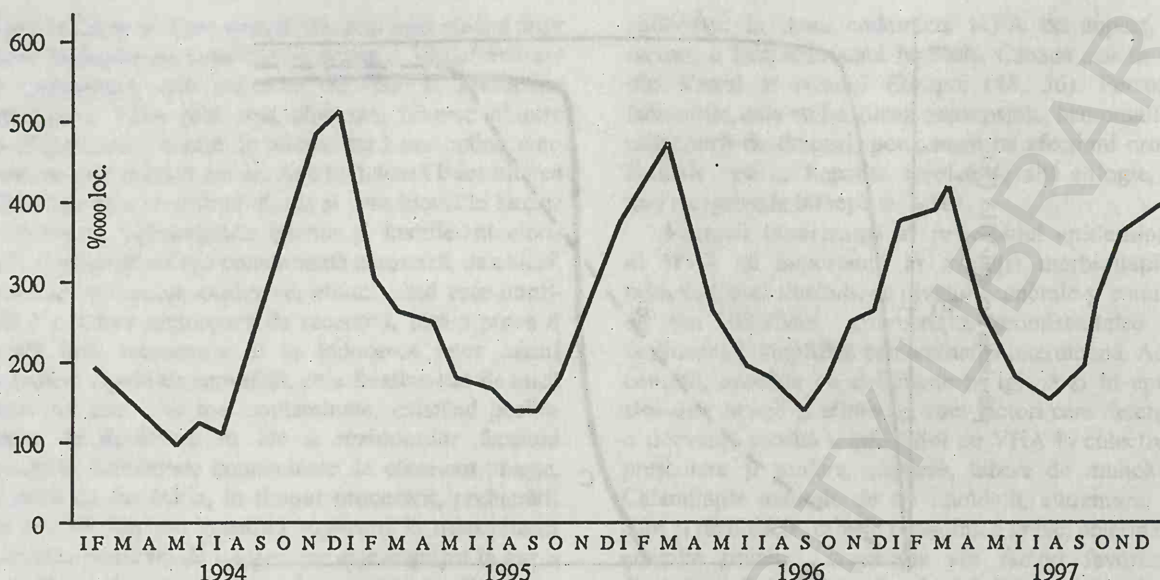


Fig. 3. *Incidenţa hepatitei virale A în România (1980-1999 – 49)*

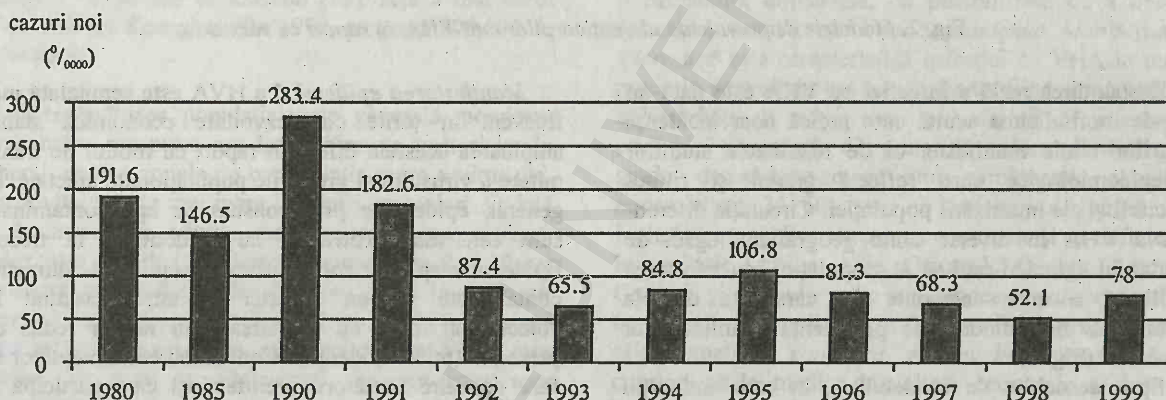


Fig. 4. *Distribuţia sezonieră a cazurilor de hepatită virală A în România (1994-1997)*

Semne clinice de recunoaştere

După o *incubaţie* de aproximativ 4 săptămâni (2-6 săptămâni), apar primele simptome: febră, cefalee, astenie, disconfort, greaţă, diaree sau constipaţie, dureri localizate în hipocondrul drept. În perioada de *invazie*, care durează 4-7 zile, apar unele elemente utile diagnosticului: urină colorată, decolorarea materiilor fecale, hepatomegalie, eventual şi splenomegalie. Afectarea ficatului, tradusă histologic prin leziuni necroinflamatorii regenerative produse probabil prin citotoxicitate mediată celular (52), coincide cu apariţia icterului şi modificarea nivelului transaminazelor serice, fenomene caracteristice perioadei de *stare*. HVA are însă o rezoluţie rapidă. Formele prelungite, trenante, fie ca forme colestatice, fie ca persistenţă a sindromului citolitic, mai frecvente la adulţi, pot îmbrăca evoluţii bi- sau chiar polifazice ale simptomatologiei clinice şi se însoţesc uneori de modificări histologice marcate. Hepatita fulminantă este o altă posibilitate evolutivă în cadrul istoriei naturale a infecţiei cu VHA. Contractarea infecţiei la vârste de peste 50 de ani, precum şi preexistenţa unei hepatite cronice de altă etiologie sunt factori predictivi pentru hepatita fulminantă (28, 30, 53), ale cărei ponderi variază între 6 şi 10% (14, 27, 39), cu o letalitate scăzută şi legată de vârstă, infecţiile fatale fiind mai frecvente la persoane peste 40-50 de ani (27, 28, 60). Infecţia cu VHA nu se cronicizează, pot să apară recăderi sau forme prelungite, refacerea clinică şi biochimică după acestea se realizează la 6-12 luni de la debut (27, 51). Pentru diagnosticul de HVA, criteriile clinice şi epidemiologice trebuie dublate de diagnosticul serologic şi molecular, care este de certitudine. Pot fi determinaţi trei markeri: anticorpii anti-VHA IgM, care certifică o infecţie acută recentă şi anti-VHA totali (în majoritate de subclasă IgG), care atestă trecerea prin infecţie cu instalarea imunităţii. Detectarea ambelor tipuri de anticorpi se face prin metode imuno-enzimatice. Cel de al treilea marker, genomul viral (ARN-VHA), se poate evidenţia prin RT-PCR (50).

Prevenţia

Prevenţia generală implică prestaţii similare cu cele aplicate pentru toate bolile cauzate de agenţi patogeni cu „poartă de intrare" aparatul digestiv şi se referă la: supravegherea epidemiologică populaţională, cu accent pe grupurile populaţionale cu risc (copii din colectivităţi sau din unităţi socio-medicale, familii cu condiţii de viaţă precară etc.); igienizare, decontaminare, salubrizare, prestaţii care împiedică sau întrerup circulaţia VHA; protecţia călătorilor pentru zone cu endemicitate înaltă a HVA; evitarea transmiterii prin apă sau alimente contaminate cu VHA, realizabilă prin asigurarea

potabilităţii apei şi respectarea condiţiilor igienice în unităţile de alimentaţie publică; educaţia populaţională privind deprinderile igienice în familii, colectivităţi, gospodării, pentru care este nevoie de o cultură igienică şi de o instruire continuă.

Prevenţia specială se adresează unor persoane sau grupuri populaţionale cu risc, care pot beneficia la indicaţia specialiştilor, de administrare a imunoglobulinelor standard (Ig std.). Doza de 0,02 ml/Kg corp se consideră a fi eficientă dacă se administrează cât mai timpuriu după expunere (58). Această doză asigură un nivel relativ scăzut, dar protectiv de anticorpi, de ordinul a 20-40 mUI/ml. Protecţia conferită de Ig std. administrate postexpunere este de 70-85% (60). În absenţa vaccinării, se recomandă administrarea de Ig std. preexpunere, persoanelor receptive provenite din zone cu endemicitate redusă care se deplasează în areale cu circulaţie intensă a VHA. Doza este de 0,02-0,06 ml/Kg corp şi se repetă la 3 sau 6 luni.

Prevenţia specifică este realizată prin vaccinare. După izolarea şi propagarea VHA pe culturi diploide umane s-au creat condiţii pentru obţinerea unor cantităţi suficiente de virus necesar preparării vaccinurilor, obţinându-se astfel trei generaţii de vaccinuri: *vaccinurile cu virus atenuat*, care nu au o aplicabilitate largă din următoarele motive: posibila revenire a virusului vaccinal la virus sălbatic; posibila creştere a transaminazelor serice postvaccinal şi eventuala transmitere a virusului vaccinal la contacţii receptivi din anturajul vaccinatului (8, 60); *vaccinurile recombinante* au creat unele probleme tehnice de obţinere, din cauza dispoziţiei tridimensionale a epitopilor proteinelor structurale ale VHA, configuraţie care deocamdată nu a putut fi reprodusă prin tehnologie genică; *vaccinurile cu virus omorât*, obţinute pornind de la tulpini de VHA cultivate pe culturi diploide umane, tratate cu formaldehidă şi adsorbite pe hidroxid de aluminiu (54). Aceste vaccinuri au o bună imunogenitate, astfel că, după o doză, 70-90% dintre persoanele vaccinate dezvoltă anticorpi anti-VHA. Seroconversia poate creşte la 100% după cea de a doua doză. Cercetările clinice şi epidemiologice efectuate pe copii au demonstrat că acest tip de vaccin previne HVA clinic manifestă în 94-100%, iar revaccinarea, la un an, asigură o protecţie, estimată matematic, pentru 10-20 ani. Vaccinurile cu virus omorât s-au impus la nivel mondial datorită eficienţei ridicate, reactogenităţii scăzute şi a costului redus (3, 18, 25, 47, 55). În prezent, se utilizează la nivel populaţional mai multe vaccinuri, între care amintim: *Havrix*™, produs de firma GlaxoSmithKline, *Vaqta*, produs de firma Merk, Sharp & Dhome şi *Avaxim*, produs de Aventis Pasteur. În imunizarea adulţilor se utilizează *Havrix*™ 1440 unităţi ELISA de antigen viral o singură doză, pentru copii (1-18 ani) se foloseşte *Havrix*™ Junior, vaccin standardizat pentru cel puţin 720 unităţi ELISA de antigen. La copii se recomandă o doză pentru imunizarea primară şi o revaccinare la 6 sau 12 luni de la prima doză (61). La persoanele cu dializă iterativă sau la cele cu afectări ale sistemului imun la care titrul de anticorpi ar putea fi insuficient se pot suplimenta dozele. Vaccinul *Vaqta* se administrează în regim de 2 doze (25 unităţi antigen pentru copii şi 50 unităţi pentru adulţi) la 6-12 luni interval, iar vaccinul *Avaxim* (160 unităţi antigenice) se foloseşte pentru imunizarea adulţilor, o doză în vaccinarea primară cu o revaccinare după 6 luni.

Vaccinurile cu virus omorât sunt bine tolerate, produc puţine reacţii postvaccinale. În 3-4% din cazuri pot apărea reacţii locale (durere, eritem), reacţiile sistemice (cefalee, febră, tulburări gastrointestinale) au o frecvenţă de 1-12%. Foarte rar apar artralgii, mialgii, reacţii alergice, inclusiv anafilactice. Pentru zonele cu prevalenţă intermediară sau joasă a HVA se recomandă vaccinarea grupurilor cu risc: călătorii în zone intens endemice a bolii; persoanele cu risc profesional sau cu risc crescut de transmitere; homosexualii sau eterosexualii cu parteneri multiplii; hemofilicii; contacţii bolnavilor acuţi, persoanele cu hepatite cronice. Vaccinul *Havrix*™ se poate administra persoanelor HIV-pozitive. Strategiile de imunizare activă sunt diferenţiate în funcţie de ariile de endemicitate ale infecţiei cu VHA. Pentru zonele cu endemicitate înaltă, din cauză că infecţia afectează proporţii ridicate de copii sub 5 ani asigurând o imunizare naturală a populaţiei, vaccinarea nu este necesară (60). În ţări cu endemicitate intermediară, vaccinarea grupurilor cu risc rămâne opţiunea fiecărei ţări, în funcţie de situaţia epidemiologică şi de resursele financiare. Ea se adresează unor comunităţi sau colectivităţi cu nivel socioeconomic precar sau unde s-au semnalat izbucnici epidemice (3, 60). În zone cu endemicitate mică se vor vaccina turiştii, militarii sau alte categorii de persoane care rămân un timp mai îndelungat în zone endemice, la care se adaugă rezidenţii din instituţiile de retardaţi mental, homosexualii, toxicomanii şi persoanele în detenţie. Ar putea fi luate în considerare pentru vaccinare şi persoanele cu boală cronică de ficat, HVA la aceşti pacienţi evoluând sever. Pentru manipulatorii de alimente (purtători preinfecţioşi), când există posibilitatea de apariţie a unei epidemii, este recomandată prevenţia prin Ig std., şi nu prin vaccinare (36, 37, 48).

Firma GlaxoSmithKline comercializează şi un vaccin combinat antihepatită A şi B, *Twinrix*™, livrat în formă pediatrică (vaccin A, 360 unităţi ELISA de antigen) şi vaccin B ADN-recombinant 10 µg şi pentru adulţi în care conţinutul de vaccin A este de 720 unităţi ELISA, iar cea a vaccinului B de 20 µg (61). Se administrează 3 doze de vaccin la 0,1 şi 6 luni interval. Nu sunt încă date disponibile privind durata imunităţii, dar se estimează că ar putea fi asemănătoare cu cea indusă de vaccinurile monovalente. Protecţia apare la 2-4 săptămâni după vaccinare, 99-100% dintre persoanele vaccinate deţin la o lună după a treia doză ambele tipuri de anticorpi (anti-VHA şi anti-HBs). Reacţiile postvaccinale sunt locale, de mică intensitate. Rar pot apărea parestezii, greţuri, vărsături, diaree şi foarte rar reacţii alergice.

Combaterea

În focarul de HVA constituit se impun următoarele măsuri: realizarea anchetei epidemiologice; depistarea activă a cazurilor, inclusiv a celor atipice; izolarea bolnavului la spital (obligatorie la noi în ţară) sau la domiciliu, cu respectarea normelor de prevenţie enterală; înregistrarea şi raportarea nominală a cazurilor; decontaminarea ambientului bolnavului; igienizarea, salubrizarea şi decontaminarea în şi perifocar; supravegherea epidemiologică, clinică şi prin laborator a contacţilor, pe o perioadă de 35-40 zile, şi urmărirea, minimum 6 luni, a convalescenţilor, asigurându-se controlul clinic şi de laborator al acestora.

Bibliografie

1. Babeş V., Berca C.: *Hepatitele virale acute. Ghid diagnostic, etiologic şi epidemiologic*; Ed. Facla, Timişoara, 1988, 159-171.
2. Babeş V.: *Virusurile hepatitice*; Ed. Academiei, Bucureşti, 1983, 24-68.
3. Bader T.F.: Hepatitis A vaccine (Clinical review); *Am. J. Gastroenterol*, 1996, 91, 217-222.
4. Chudy M., Budek I., Keller-Stanislawski B. *et al.*: A new cluster of hepatitis A infection in hemophiliacs treated with a contaminated plasma pool; *J. Med. Virol.*, 1999, 57, 91-99.
5. Dienstag J.L., Feinstone S.M., Purcell R.H.: Experimental infection of chimpanzee with hetatitis A virus; *J. Infect. Dis.*, 1975, 132, 532.
6. Feinston S.M., Gust I.: Hepatitis A vaccine. În: *Vaccines*; Plotkin S.A., Orenstein W.A.; Saunders Co, Philadelphia, 1999, 650-671.
7. Feinstone S.M., Kapikian A.Y., Purcell R.H.: Detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness; *Science*, 1973, 182, 1026-1036.
8. Flehmig B., Normann A., Bohnen D.: Transmission of hepatitis A virus infection despite vaccination; *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 301-302.
9. Grinde B., Stene-Johansen K., Sharma B. *et al.*: Characterisation of an epidemic of hepatitis A virus involving intravenous drug abusers-infection by needle sharing?; *J. Med. Virol.*, 2000, 53, 69-75.
10. Gust I.D., Feinstone S.M.: *Hepatitis A*; CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1988, 1-143.
11. Harmon S.A., Emerson S.U., Huang Y.K. *et al.*: Hepatitis A virus with delations in the 2A gene are infectious in culture cell and marmosets; *J. Virol.*, 1995, 69, 5576-5581.
12. Havens W. P.: Period of infectivity of patients with experimentally induced infections hepatitis; *J. Exp. Med.*, 1946, 83, 251-255.
13. Henning K.J., Bell E., Braun J. *et al.*: A community-wide outbreak of hepatitis A: risk factors for infection among homosexual and bisexual men; *Am. J. Med.*, 1995, 99, 132-136.
14. Hoofnagle J.H., Carithers R.L., Shapiro C., Asher N.: Fulminant hepatic failure summary of a workshop; *Hepatology*, 1995, 21, 240-252.
15. Hutin Y.J., Pool V., Cramer E. *et al.*: A multistate foodborn outbreak of hepatitis A; *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 595-602.
16. Hutin Y.J., Sabina K.M., Hutwager L.C. *et al.*: Multiple modes of hepatitis A virus transmission among methamphetamine users; *Am. J. Epidemiol.*, 2000, 152, 186-192.
17. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*; Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 123-126.
18. Katz S.L.: Vaccination against hepatitis A; *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 293-295.
19. Kedda M.A., Kew M.C., Cohn R.J. *et al.*: An outbreak of hepatitis A among South African patients with hemophilia: evidence implicating contaminated factor VIII concentrate as the source; *Hepatology*, 1995, 22, 1363-1367.
20. Koff R.S.: Seroepidemiology of hepatitis A in the United States; *J. Infect. Dis.*, 1995, 13 (suppl.1), S_{19}-S_{23}.
21. Krugman S., Giles J.P., Hammond J.: Infections hepatitis: evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection; *JAMA*, 1967, 200, 365-373.
22. Krugman S.: Effect of human immune serum globulin on infectivity of hepatitis A virus; *J. Infect. Dis.*, 1967, 134, 70-76.
23. László L., Filep V., Both I.: The action of adenovirus type 3 on the replication, pathogenicity and immunological properties of HBV; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 1981, 27, 99-101.
24. Lemon S.M., Murphy P.C., Smith A. *et al.*: Removal-neutralization of hepatitis A virus during manufacture of high purity solvent/detergent factor VIII concentrate; *J. Med. Virol.*, 1994, 43, 44-49.
25. Lemon S.M.: Inactivated hepatitis A vaccine; *JAMA*, 1994, 271, 1363-1370.
26. Lemon S.M.: *Taxonomic classification of hepatitis A virus*; International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Tokyo, May 1993.
27. Lemon S.M.: Type A viral hepatitis. În: *Infectious Disease*; Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), Saunders Co, Philadelphia, 1998, 841-849.
28. Levinthal G., Ray M.: Hepatitis A.: From epidemic jaundice to a vaccine-preventable disease; *Gastroenterology*, 1996, 4, 107-117.
29. MacCallum F.O., Bradley W.H.: Transmission of infective hepatitis to human volunteers; *Lancet*, 1994, 2, 228-233.
30. Manns M.P., Schuler A.: Risk of hepatitis A suprainfection in patients with underlying liver disease; *Acta. Gastroenterol. Belg.*, 1998, 61, 206-209.
31. Mathiensen L.R., Drucker J., Lorenz D. *et al.*: Localization of hepatitis A antigen in marmoset organs during acute infection with hepatitis A virus; *J. Infect. Dis.*, 197, 369.
32. Mathiensen L.R.: The hepatitis A virus infection; *Liver*, 1981, 1, 81-109.
33. Maynard J.E., Bradley D.W., Gravelle C.R. *et al.*: Preliminary studies on hepatitis A in chimpanzees; *J. Infect. Dis.*, 1975, 131, 194.
34. Melnick J.L.: History and epidemiology of hepatits A virus; *J. Infect. Dis.*, 1995, 171 (suppl.1), S_2-S_8.
35. Mosley J.W.: Epidemiology of HAV infection. În: *Viral Hepatitis*; Vyas G. N., Cohen S. N., Schmid R. (coord.), Franklin Institute Press, Philadelphia, 1978, 85-98.

36. Nebbia G., Giacchino R., Soncini R. *et al.*: Hepatitis A vaccination in chronic carriers of hepatitis B virus; *J. Pediatr.*, 1999, 134, 784-785.
37. Neilsen G.A., Bodsworth N.J., Watts N.: Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and uninfected homosexual men; *J. Infect. Dis.*, 2000, 176, 1064-1067.
38. Onesciuc C., Szantay J., Şerban J. *et al.*: The frequency of antibody to hepatitis A virus in an unselected urban population; *Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol.*, 1981, 40, 167-170.
39. Papaevangelou G., Tassopoulos N., Roumeliotou-Karayannis A. *et al.*: Etiology of fulminant viral hepatitis in Greece; *Hepatology*, 1984, 4, 369-372.
40. Provost P.J., Hilleman M.R.: Propagation of human hepatitis: A virus in cell culture in vitro; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1979, 160, 213-220.
41. Provost P.J., Hilleman M.R.: An inactivated hepatitis A virus vaccine prepared from infected marmoset liver; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1986, 19, 23-31.
42. Regev A., Schiff E.R.: Viral hepatitis; *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 1999, 15, 234-239.
43. Sabău M., Kiss E., Munteanu I. *et al.*: Serologic markers of hepatitis B and A in healthy population; *Rev. Roum. Med. Virol.*, 1983, 34, 197-201.
44. Sabău M.: *Acut şi cronic în infecţiile hepatitice*; University Press, Târgu-Mureş, 2001, 235-238.
45. Sagliocca L., Mele A., Ferrigno L. *et al.*: Case-control study of risk factors for hepatitis A, Naples 1990-1991; *Ital. J. Gastroenterol.*, 1995, 27, 181-184.
46. Serres G., Cromeans T., Levesque B. *et al.*: Molecular confirmation of hepatitis A virus from well water. Epidemiology and public health implications; *J. Infect. Dis.*, 1999, 179, 37-43.
47. Steffen R.: Hepatitis A in travellers: the European experience; *J. Infect Dis.*, 1995, 171 (Suppl. I), S_{24}-S_{28}.
48. Stewart T., Croft N.: An outbreak of hepatitis A among homosexual men in Melbourne; *Med. J. Aust.* 1993, 158, 519-524.
49. Strader D.B., Seeff L.B.: New hepatitis A vaccines and their role in prevention; *Drugs*, 1996, 51, 359-366.
50. Tellier R., Bukh J., Emerson S.U., Purcell R.H.: Amplification of the full-length hepatitis A virus genome by long reverse transcription-PCR, transcription of infectious RNA from the amplicon; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 4370-4373.
51. Tong M.J., Poué R., Ngawara M.N. *et al.*: Clinical aspects of hepatitis E and hepatitis A: a comparison. În: *Enterically transmitted hepatitis viruses*, Buisson Y., Coursaget P., Kane M.; La Simarre, Tours, 1996.
52. Vallbracht A., Gabriel P., Maier K. *et al.*: Cell-mediated cytotoxicity in hepatitis A virus infected cells; *Hepatology*, 1986, 6, 1308-1314.
53. Vento S.: Fulminant hepatitis associated with HAV superinfection in patients with chronic hepatitis C; *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 286-288.
54. Wagstaff A.J., Plosker G.L., Balfour J.: Inactivated hepatitis A vaccine (Hm175 strain): A preliminary review of its immunogenicity, protective potential and tolerability in the risk patients; *Clin. Immunother.*, 1996, 6, 68-88.
55. Werzeberg A., Mensch B., Kuter B. *et al.*: A controlled trial of a formalin-inactived hepatitis A vaccine in healthy children; *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 453-457.
56. Wolfe M.S.: Hepatitis A and the American Traveller; *J. Infect. Dis.*, 1995, 171 (Suppl.1), S_{29}-S_{32}.
57. Yotsuyanagi H., Koike K., Yasuda K. *et al.*: Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction; *Hepatology*, 1996, 24, 10-13.
58. *** Advisory Committee on the Immunization Practices (ACIP): Recomandation for protection against viral hepatitis; *MMWR*, 1985, Memo H-240.
59. *** *Anuar de Statistică Sanitară*; Centrul de Calcul al Ministerului Sănătăţii, Bucureşti, 2001, 64-65.
60. *** Public health control of hepatitis A: Memorandum for a WHO meeting; *Bull WHO*, 1995, 73, 15-20.
61. *** *Portofoliu de vaccinuri*; firma GlaxoSmithKline, 2001, 9-20.

Hepatita virală B

Date generale

Infecţia cu virusul hepatitei B (VHB) continuă să constituie o importantă problemă de sănătate publică pe plan mondial, cu toate că actualmente există mijloace eficiente de prevenţie activă. Manifestările care decurg din evoluţia autolimitantă sau persistentă a infecţiei cu VHB îmbracă un spectru clinic foarte variat, de la hepatita acută cu evoluţie rezolutivă la formele fulminante, de la starea de purtător sănătos la ciroză şi cancer hepatic primar (CHP), respectiv la boli cronice extrahepatice (renale şi cardiovasculare). Peste 65% din populaţia lumii trăieşte în zone cu prevalenţă ridicată a infecţiei VHB, peste 2 miliarde de persoane au trecut deja prin infecţie. Infecţia cu VHB constituie a 9-a cauză de mortalitate pe glob şi prima cauză de deces prin CHP, în zone ca Asia de Sud-Est şi Africa Subsahariană (41, 138).

Estimarea prevalenţei infecţiei VHB în populaţia generală indică existenţa a peste 360 de milioane de persoane cu infecţie persistentă, din care se prognozează că 55-92 milioane vor deceda prin boală cronică de ficat (BCF) în jurul vârstei de 44-55 de ani. Tendinţa spre evoluţie persistentă a VHB este marcantă chiar şi în ţări în care circulaţia VHB este redusă. Astfel, în SUA, 10-15% din BCF sunt în relaţie cu infecţia VHB (138).

Descoperirea care a impulsionat cercetările în domeniul HVB a fost identificarea de către Blumberg în

1965, a anvelopei VHB, componentă cunoscută la acea dată sub denumirea de „antigen Australia". Independent, dar concomitent cu cercetările lui Blumberg, s-au desfăşurat investigaţiile lui Krugman, care a izolat tulpina MS_2, ce s-a dovedit imunologic identică cu antigenul Australia.

În 1970, Dane vizualizează, la microscopul electronic, formaţiuni sferice, cu dublu contur şi cu dimensiuni de 42 nm, cunoscute sub denumirea de „particula Dane", considerată a reprezenta VHB. Sub acţiunea unor detergenţi VHB, se disociază în două componente: nucleocapsida, evidenţiată de Almeida (1971), şi învelişul, care este reprezentat de AgHBs. Un al treilea component antigenic, AgHBe, şi anticorpii specifici anti-HBe au fost descoperiţi de Magnius şi Espmark, în 1972.

Succesiunea evenimentelor care au permis o mai bună cunoaştere a structurii virusului, a biologiei moleculare, a fost relativ rapidă şi a condus la clarificarea unor aspecte de patogenie a HVB, la perfecţionarea unei game largi de teste de evidenţiere a antigenelor, anticorpilor şi a genomului VHB. Cercetările de biologie moleculară au permis stabilirea etapelor de replicare, a relaţiei dintre structura genomului, expresia antigenelor virale şi tipul de răspuns imun, fiind, de asemenea, clarificat rolul limfocitelor T citotoxice, NK şi a interleukinelor în patogenia leziunilor hepatice, stabilirea căilor şi modalităţilor prin care VHB eludează răspunsul imun al gazdei şi conduce la persistenţa infecţiei, care reprezintă substratul de risc pentru carcinogeneza hepatică. O contribuţie importantă au avut studiile epidemiologice, experimentale şi imunologice în demonstrarea participării directe a VHB în oncogeneza hepatică. Progrese incontestabile au fost realizate şi în privinţa prevenţiei specifice, fiind obţinute mai multe generaţii de vaccinuri antihepatită B. Au fost mai bine precizate şi indicaţiile de utilizare ale interferonului în tratamentul hepatitei cronice B.

Agentul etiologic

Virusul hepatitei B, cu denumirea taxonomică *Hepadnavirus 1*, face parte din familia *Hepadnaviridae*, alături de alte virusuri similare biologic şi structural: WHV (*woodchuk hepatitis virus*) prezent la marmota *Monax*, GSHV (*ground squirrel hepatitis virus*), la *Spermophilus beachei* şi DHBV (*duck hepatitis B virus*), la *Anas domesticus* (50, 52).

Virionul (particula Dane) este constituit dintr-un miez central (nucleocapsida) care conţine proteina capsidică cu proprietăţi antigenice şi genomul viral, precum şi dintr-un înveliş extern de natură glucido-lipido-proteică, denumit antigen de suprafaţă (AgHBs). Excesul acestei proteine de înveliş sub formă de particule sferice sau filamentoase de 20-22 nm, respectiv 50-150 nm, este prezent în serul persoanelor infectate care, fiind lipsite de material nucleocapsidic, nu sunt infectante.

Ca particularităţi ale VHB sunt de menţionat: structura genomică proprie, mecanismul replicativ particular, tendinţa de integradre a genomului viral în genomul celulelor-gazdă şi apariţia de mutanţi defectivi imunorezistenţi.

Genomul VHB (ADN-VHB), componentă esenţială a nucleocapsidei, este o macromoleculă de AND circular, parţial bicatenar, care prezintă două catene: *catena lungă (L)*, cu polaritate negativă şi o lungime fixă de 3.200 nucleotide, şi *catena scurtă (S)*, cu polaritate pozitivă, ce reprezintă 15-75% din lungimea catenei lungi, având o lipsă de 650-700 nucleotide (94). Catena lungă are în componenţă gene care codifică proteinele VHB şi cuprinde patru cadre de lectură (ORF): S, C, P şi X. Regiunea S, cu cele trei situsuri de iniţiere (S, $preS_1$ şi $preS_2$), are rolul de a codifica proteinele de înveliş: *proteina mare*, codificată de $preS_1$+$preS_2$+S; *proteina mijlocie*, codificată de $preS_2$+S; *proteina majoră*, codificată numai de segmentul S. La acest nivel se găsesc şi determinanţii antigenici, determinantul *a* de grup, cu rol în inducerea mutantelor „de scăpare vaccinală" şi determinanţii *y, d, w, r*, cu specificitate de tip. Combinarea acestora duce la constituirea a patru genotipuri: *adw*, *ayw*, *adr*, *ayr*, cărora li se atribuie rol în virulenţă şi infecţiozitate şi care au o distribuţie geografică diferenţiată. La noi în ţară, predomină subtipul ayw (21, 106). Segmentele $preS_1$ şi $preS_2$ permit adsorbţia virionilor, $preS_1$ acţionează direct, $preS_2$, prin intermediul albuminei polimerizate. De asemenea, genele preS/S pot juca rol de transactivatori, intervenind în oncogeneză (19).

Regiunea C, responsabilă de sinteza antigenelor nucleocapsidale, este alcătuită din genele C şi preC, fiecare dintre ele având câte un codon de iniţiere propriu (start codon AUG) şi un codon de terminare comun (stop codon TGA). Dacă translaţia începe la primul start codon, rezultă proteina precore care, prin clivaj enzimatic, produce AgHBe matur; dacă translaţia începe la al doilea codon, rezultă proteina nucleocapsidică (AgHBc). Antigenul HBe este implicat în *clearance*-ul viral (AgHBe legat de membrană), respectiv în toleranţa imună (AgHBe seric). Având epitopi comuni cu AgHBc, AgHBe este ţinta răspunsului imun.

Regiunea P codifică ADN-polimeraza, care este o proteină multifuncţională cu activităţi de ADN-polimerază ADN-dependentă, de ADN-polimerază ARN-dependentă (reverstranscriptază) şi de ribonuclează H (93). ADN-polimeraza intervine şi în procesul de încapsidare a pregenomului ARN.

Regiunea X, cu cel mai mic codon de citire, codifică un polipeptid (HBx) implicat în transcrierea informaţiei genetice şi în carcinogeneza hepatică (33).

Particularitatea *mecanismului replicativ* al VHB *constă* în realizarea de către AND-polimerază a unei transcrieri reverse a informaţiei genetice. Astfel, în cursul replicării, pot apărea greşeli de copiere a mesajului genetic, greşeli care nu sunt corectate, deoarece reverstranscriptaza nu are această calitate.

Integrarea VHB în genomul celulei gazdă atrage după sine schimbări moleculare la acest nivel, având drept rezultat alterarea funcţiei genelor celulare, în special a genelor care controlează diviziunea şi creşterea celulară. Mutaţiile pot fi dezavantajoase pentru organismul gazdă, determinând cronicizare, evoluţie supraacută, rezistenţă la tratamente antivirale sau eşecuri ale imunizării active. Mutaţiile se produc mai ales în puncte fierbinţi, zonele preC/C şi preS/S. Mutaţiile de la nivelul segmentului genomic C şi preC au drept consecinţă compromiterea sintezei AgHBe (mutante HBe-minus), fără a fi afectată expresia AgHBc şi replicarea virală. Absenţa epitopilor AgHBe la suprafaţa hepatocitului infectat împiedică recunoaşterea şi imunoeliminarea celulelor infectate (78, 91). Mutantele consecutive modificărilor produse la nivelul zonelor preC/C sunt

mai vulnerabile la imunoeliminare decât virusul sălbatic, ca urmare se produce o selectare pozitivă a lor în infecţiile eterogene şi, de asemenea, sunt mai agresive, se pot transmite atât vertical, de la mamă la făt, cât şi sexual (2, 75), fiind mai frecvent izolate în anumite zone geografice (zona mediteraneană, Extremul Orient) (64). Rezultatele preliminare conduc la supoziţia posibilei circulaţii a acestor mutante şi în România şi deschid perspectiva unei noi atitudini atât de monitorizare, cât şi de abordare a terapiei antivirale (29).

Mutaţiile din regiunea preS/S conduc la absenţa determinantului *a* al AgHBs. Regiunea preS are o importanţă deosebită, deoarece conţine epitopii pentru răspunsul de anticorpi anti-HBs. Modificarea peptidului preS la situsul de fixare al anticorpilor cauzează eşecuri în imunizările antihepatită B, motiv pentru care aceste mutante se numesc *vaccine escape*. Infectarea cu asemenea mutante poate induce hepatită la persoanele corect imunizate antihepatită B (18, 24, 47, 95, 114). Circulaţia acestor mutante este restrânsă deocamdată, prezenţa lor ridică însă sugestia de a se obţine în viitor noi vaccinuri care să elimine acest neajuns, respectiv să fie reconsiderate şi strategiile actuale de vaccinare (131).

Virusul hepatitei B este stabil la condiţiile mediului înconjurător, rămâne infectant la temperatura camerei (aproximativ o săptămână), la iradierea cu ultraviolete, la temperatura de -20^0C (câteva luni). Este inactivat la 100^0C în 20-30 de minute, prin autoclavare; este sensibil la decontaminanţi de tip glutaraldehidă (2%), detergenţi cationici (2%), substanţe alcaline, alcool 70%, dar mai ales la substanţe oxidante, în special la cele clorigene (1mg la litru). La un pH de 4-10 apar, de asemenea, alterări ale virusului. Efectul decontaminant este dependent de concentraţia VHB din fluidul contaminat, de timpul de contact, concentraţia şi tipul decontaminantului utilizat (11, 72, 136). Dozele infectante minime (10^7-10^8 microorganisme) pot genera infecţia, în prezenţa unor soluţii de continuitate tegumentare sau mucoase. Virusul hepatitei B este de 100 de ori mai infectant decât HIV (136).

Procesul epidemiologic

Sursa de virus este umană, fiind reprezentată de *bolnavii cu forme acute tipice* (25-40%), infecţioşi precoce şi pe o perioadă de timp variabilă, în funcţie de evoluţia ulterioară a infecţiei, *cu infecţie atipică* (inaparentă), care sunt sursele majoritare (60-75%), *cu infecţie cronică* (hepatită cronică, ciroză, CHP), posibil infectanţi o perioadă lungă de timp. O sursă deosebit de periculoasă o reprezintă *purtătorii de virus*: cei *preinfecţioşi* – au mare importanţă epidemiologică, deoarece disemineazǎ virusul înainte de debutul bolii, *sănătoşi* şi *foşti bolnavi* – pot fi eliminatori virali pentru săptămâni sau chiar luni de zile; dacă durata de portaj a AgHBs se prelungeşte mai multe luni, purtătorii devin *cronici*, putând disemina VHB ani de zile sau toată viaţa; deţinând ADN-VHB chiar în cantităţi decelabile numai prin tehnica PCR, purtătorii cronici sunt contagioşi. O parte din purtătorii cronici se pot debarasa de virus, dar, în proporţii semnificative, pot realiza trecerea spre hepatită cronică, ciroză sau CHP. Purtătorii cronici au un rol esenţial în perpetuarea şi endemizarea infecţiei.

Virusul hepatitei B a fost evidenţiat în numeroase fluide biologice: sânge, spermă, lichid oral, colostru, secreţii genitale; detectarea genomului viral în aceste produse este dovada certă că ele asigură suportul material al transmiterii.

Modurile şi căile de transmitere. *Modul direct* este implicat în mai multe circumstanţe. Astfel, *transmiterea perinatală* este prezentă, mai ales, în zone cu endemicitate ridicată a HVB, unde şi ponderea gravidelor cu evidenţe serice de infecţie persistentă este mare (Taiwan, India, Arabia Saudită). Infectarea fătului este posibilă prin transferul virusului transplacentar (5%) în caz de ruptură placentară, dar mai ales este consecinţa expunerii nou-născutului la sângele contaminat în timpul naşterii (95%). *Postnatal*, infecţia se poate realiza prin alte fluide biologice (lichid oral şi lapte matern), care însă nu au un rol determinant în transmitere. Infectarea sugarilor se poate produce cu ocazia alăptării, prin ragadele mamelonare.

Transmiterea perinatală este condiţionată de: momentul debutului infecţiei acute B a mamei – riscul ca fătul să se infecteze este de 6-10% când mama face hepatita acută B în primul şi al doilea trimestru al sarcinii şi de 70% din trimestrul al treilea. Contaminarea fătului are loc cel mai adesea atunci când gravida este purtătoare cronică; existenţa AgHBe în sângele gravidei, când ponderea copiilor infectaţi, în asemenea circumstanţe, este de până la 85-90% (84, 106, 126, 127); starea de toleranţă imună a nou-născutului. Transmiterea vertical-perinatală a VHB a fost apreciată în ţara noastră la 1,4-7% (36, 84, 105).

Transmiterea sexuală. Prezenţa AgHBs şi a genomului VHB în spermă şi secreţia cervico-vaginală (57) demonstrarea existenţei markerilor virali la cupluri în care unul din parteneri este infectat, la pacienţi cu boli transmise sexual (BTS), la homosexuali sau eterosexuali sunt dovezi pentru transmiterea sexuală a VHB (4, 39, 44, 83, 85, 109, 111). Prin studii seroepidemiologice s-a demonstrat că până la 40% dintre partenerii sexuali ai persoanelor purtătoare de VHB contractează infecţia, de aceea actul sexual neprotejat, partenerii multipli, promiscuitatea sexuală sau nivelul educaţional scăzut contribuie la creşterea substanţială a riscului. Investigaţiile efectuate în România, la persoane cu BTS şi la populaţia generală, au evidenţiat un risc relativ suplimentar pentru infecţia cu VHB transmisă sexual de 1,38 şi un risc populaţional de 2%, prognozându-se că această modalitate de transmitere va deveni preponderentă la populaţia activă sexual (85). Recrudescenţa morbidităţii prin boli venerice este un semnal de alarmă pentru infecţiile hepatitice (mai ales cele produse de VHB) şi pentru infecţia cu HIV, bolnavii cu BTS fiind frecvent infectaţi şi cu aceste virusuri.

Transmiterea percutană sau permucoasă este mediată de sânge şi se realizează practic prin transfuzii cu sânge nesecurizat, prin leziuni preexistente (traumatice, impetigo, scabie etc.), inclusiv plăgile accidentale survenite la personalul medical şi contaminate cu sânge sau alte fluide infectante. Ratele de afectare a personalului medical, consecutive transmiterilor accidentale (înţepări sau leziuni tegumentare, inocularea pe mucoase urmare a stropirii cu material infectiv), sunt cuprinse între 10 şi 30%, raportul personal medical infectat/populaţie generală fiind

estimat la 5/1,2 (112). Rata de incidență a cazurilor acute de infecție la personalul medico-sanitar a fost estimată la 3-4% pe an (72).

Aprecierea gradului de afectare a personalului medical a fost realizată de numeroase studii, efectuate inclusiv în România (34, 53, 90, 99, 107, 110), care au evaluat media anuală a accidentelor cu risc pe persoană la 13,7, iar riscul suplimentar, la 1% (85). Abaterile de la precauțiile universale, manoperele medicale neprotejate, vechimea în activitatea medicală sunt condiții care pot contribui la contaminarea personalului medical.

Lichidul oral ar putea juca un rol în transmitere prin mușcătură umană sau în cursul unor proceduri stomatologice, când intervine sângele contaminat cu VHB, dar nu s-a documentat realizarea transmiterii prin sărut sau prin intermediul instrumentelor muzicale de suflat.

Modul indirect de transmitere VHB, presupune transferul acestuia de la sursă la receptiv, prin intermediul unor obiecte contaminate. Această modalitate de transmitere, denumită „ocultă" sau „orizontală", este posibilă din cauza rezistenței mari a VHB în mediul ambiental, care îi asigură supraviețuirea pe obiecte de toaletă, jucării, perii de dinți etc. Este nevoie însă de coabitare de lungă durată pentru realizarea transmiterii, motiv pentru care este semnalată mai ales în unități cu profil medico-social sau în familii în care există purtători cronici (70, 80, 101, 102). Transmiterea ocultă este favorizată de existența unor microleziuni tegumentare sau mucoase prezente la sursele de virus și la receptivi. Instrumentarul utilizat în manopere medicale invazive, cât și cel utilizat în manopere nemedicale (tatuaj, perforarea lobului urechii, circumcizia, manichiura, partajarea seringilor între consumatorii de droguri etc) intervin frecvent în transmiterea indirectă a VHB (70). Consecutiv acestui mod de transmitere, au fost remarcate agregări de persoane cu infecție B persistentă în centre de dializă, în unități de copii cu handicap psihic, în cele de îngrijire a distroficilor, diabeticilor etc. (6, 31, 34, 57, 100, 116, 125).

Receptivitatea populației este generală, fiind însă în relație cu endemicitatea infecției. Este unanim recunoscut astăzi faptul că, în zone cu endemicitate înaltă, infecția cu VHB se contractează devreme în viață, majoritatea purtătorilor adulți de AgHBs se constituie consecutiv infectării perinatale sau celei din prima copilărie (4, 5). La riscul infecției perinatale, în zonele cu circulație mare și medie a VHB, se adaugă riscul transmiterii orizontale de la mamă sau anturajul AgHBs/AgHBe pozitiv. În zonele cu prevalență redusă a purtătorilor de AgHBs, receptivitatea este deplasată spre vârsta adultă, transmiterea sexuală, accidentală sau prin modul de viață, fiind preponderentă, permițând delimitarea unor grupuri populaționale cu risc (Tabelul I). Infecția autolimitantă se soldează cu instalarea imunității traduse prin apariția anticorpilor anti-HBs dublați de anti-HBc IgG și anti-preS_1, anti-preS_2.

Tabelul I

Grupuri cu risc la infecția cu VHB

Categoria	Subcategorii
Personal medico-sanitar	medici (chirurgi, stomatologi, de laborator etc) personal mediu și paramedical personal din servicii de: hemodializă, oncologie, stomatologie, laboratoare (de serologie, hematologie, de prelevare și prelucrare a sângelui), unități de urgență sau de prim ajutor personal care manipulează reziduurile din spitale personal din serviciile de urgență personal al serviciilor de pompe funebre, înhumare și medico-legal
Pacienți	politransfuzați talasemici hemofilici cirotici cu anemii cronice sau alte afecțiuni hematologice cu neoplasme cu grefe de organe
Personal/persoane internate în unități speciale	închisori unități pentru handicapați mentali unități de asistență socială pentru copii
Persoane cu risc din cauza unor practici sexuale sau obiceiuri	parteneri sexuali multipli întâmplători (în ultimele șase luni) parteneri cu relații sexuale fortuite homosexuali activi prostituate pacienți cu BTS toxicomani care utilizează droguri parenteral
Voiajori	persoane care traversează sau rămân o perioadă de timp în zone cu endemicitate mare
Persoane cu anturaj familial sau social cu risc	membri de familie sau persoane care au contacte strânse cu grupurile cu risc înalt persoane din anturajul bolnavilor cu hepatită B acută sau cronică nou-născuții din mame cu evidențe serice de infecție VHB personalul serviciilor de poliție, pompieri, forțele armate persoane originare din zone cu endemicitate înaltă: adoptați, imigranți, refugiați

Tabelul II

Prevalența infecției cu virusul hepatitei B pe glob (după Halliday – 51, Kane – 63, Maynard – 81, OMS – 138)

Criterii de apreciere a infecției cu VHB	Endemicitate		
	redusă	**intermediară**	**înaltă**
Portaj de AgHBs	sub 2%	2-7%	peste 8%
Prevalență – rata de infecție cumulată (AgHBs și anti-HBc)	sub 20% (4-6%)	20-60%	peste 60% (70-95%)
Distribuția geografică	America de Nord Europa de Vest Australia zone din America Centrală și de Sud	zone din Europa de Est și Sud Orientul Apropiat Rusia Asia Centrală zone din America Centrală și de Sud	Africa tropicală Asia de Sud-Est Bazinul Pacificului Bazinul Amazonului Orientul Mijlociu zone din Europa de Est zone din America de Sud

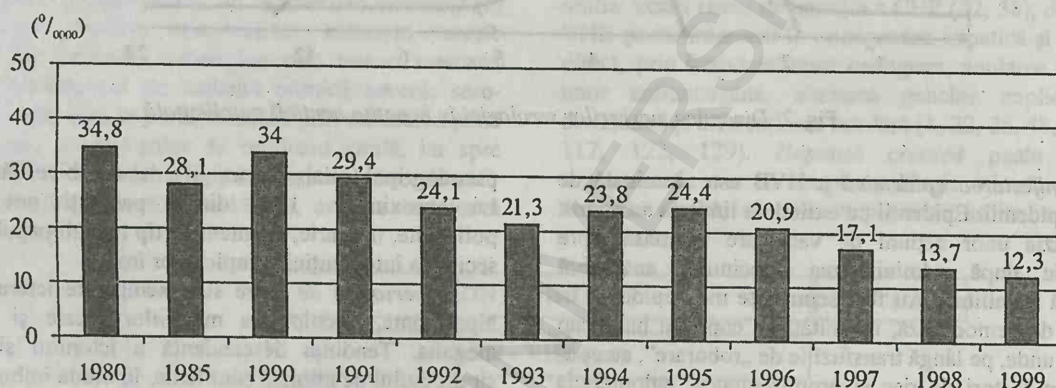


Fig. 1. *Incidența hepatitei acute B în România (1980-1999 – 139)*

Factorii favorizanți-dinamizatori ai procesului epidemiologic sunt carențele igienice din unele colectivități, promiscuitatea sexuală, actele sexuale aberante, partajul seringilor între narcomani, aglomerația.

Formele de manifestare ale procesului epidemiologic. *Sporadicitatea* este frecvent semnalată la toate categoriile populaționale și în multe zone geografice. Depistarea rapidă a cazurilor acute și intervenția promptă în focar limitează difuzibilitatea virusului, în consecință imprimă o evoluție sporadică a cazurilor. Același aspect îl realizează supravegherea corectă prevențională și extinderea utilizării vaccinărilor. *Endemia* este manifestarea predominantă a procesului epidemiologic al infecției cu VHB. Infecția are o răspândire universală, însă cu rate variate de prevalență, în funcție de zona geografică. Se pot delimita, pe glob, 3 zone: cu endemicitate *înaltă*, unde rata portajului de AgHBs depășește 8%, iar rata cumulativă de infecție 60%; cu endemicitate *intermediară*, determinată de un portaj viral de 2-7% și prevalență cumulată de 20-60%; cu un nivel *scăzut* al endemiei, portaj de AgHBs sub 2% și o rată de prevalență cumulată de 4-6% (Tabelul II).

Valorile cele mai ridicate ale infecției cronice cu VHB sunt semnalate în Asia (78%), urmată de Africa (16%), America de Sud (3%) și Europa, America de Nord și Oceania (2%). Din cele peste 360 milioane purtători cronici de VHB, 15-25% vor deceda prin BCF (138).

Pe continentul european s-au definit trei profiluri epidemiologice: *profilul I* (model Suedia), pentru partea de nord a continentului, cu o pondere a purtătorilor cronici sub 0,1%, o prevalență anamnestică (anti-HBc) sub 5% și o incidență a hepatitei acute în medie de $5^{0}/_{0000}$; *profilul II* (model Franța), caracteristic pentru Europa de Vest, unde portajul viral variază între 0,1 și 0,5%, prevalența infecției anamnestice se situează între 5 și 10%, iar incidența morbidității acute între 8 și $12^{0}/_{0000}$; transmiterea predominantă (40%) este eterosexuală, iar riscul prin toxicomanie i.v. este în creștere; *profilul III* (model Italia), pentru Europa de Sud-Est, zone cu o pondere a portajului de AgHBs care variază între 0,5 și 7%, cu o prevalență crescută a infecției anamnestice care poate depăși, în anumite areale, 20%, și o incidență medie a infecțiilor acute de $20\text{-}30^{0}/_{0000}$; infecția primară este contractată în copilărie, totuși transmiterea perinatală și sexuală nu sunt de neglijat.

Studiile seroepidemiologice și moleculare au demonstrat existența unei relații de cauzalitate între infecția cu VHB și CHP. Conform datelor OMS, anual apar aproximativ 525.000 cazuri noi de CHP, dintre care 60% sunt cauzate de VHB. Valoarea calculată a riscului de inducere a CHP de către VHB este în jur de 40, variind între 10, în Europa, și 30-50, în Taiwan, China, Japonia (59, 73, 74, 92).

În România, incidența raportată a HVB a înregistrat o scădere continuă după 1990, ponderea acestui tip de hepatită din totalul hepatitelor virale acute fiind de 20-32% în funcție de areal (45, 46, 60, 65) (Fig. 1). Rata portajului de AgHBs este, în medie, de 7%, cu valori mici de sub 2% la donatori și mai ridicate la unele grupuri populaționale cu risc (12, 14, 15, 34, 67, 84, 103, 108, 109, 111).

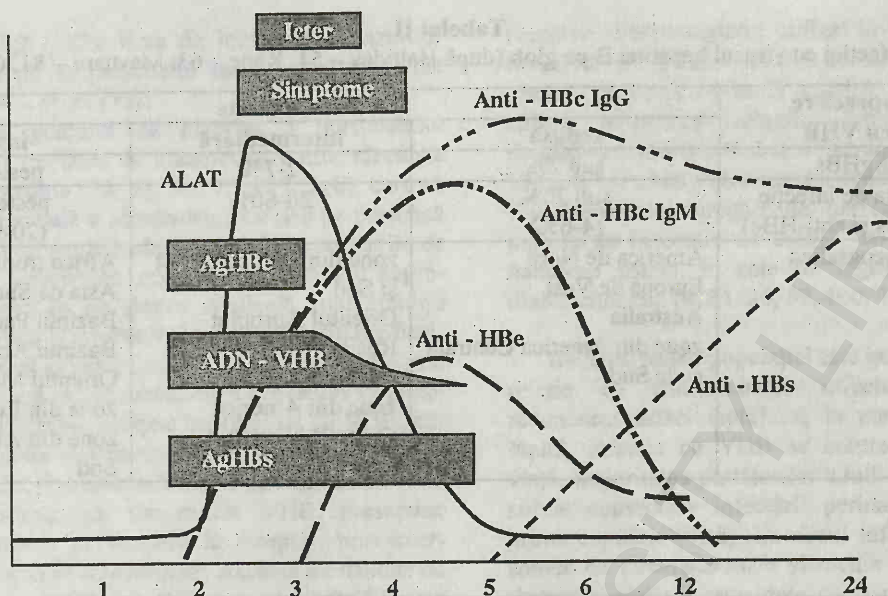


Fig. 2. *Dinamica markerilor serologici în hepatita acută B autolimitată*

Manifestarea epidemică a HVB este dominată de microepidemii. Epidemii cu extindere limitată au apărut cu ocazia unor acţiuni de vaccinare în masă, spre exemplu după administrarea vaccinului anti-febră galbenă la militari. Au fost semnalate mici epidemii în unităţi de hemodializă, în unităţi de copii cu handicap psihic, unde, pe lângă transfuziile de „roborare", au concurat ca factori de risc şi promiscuitatea, aglomeraţia sau condiţiile igienice precare. Pot să apară, de asemenea, epidemii restrânse între toxicomani care utilizează aceeaşi seringă pentru administrarea drogului. Hepatita virală B nu prezintă variaţii sezoniere şi nici periodicitate multianuală, iar tendinţa de scădere a incidenţei în ţările în care s-au adoptat programe eficiente de prevenţie este evidentă.

Hepatita virală B contribuie alături de celelalte hepatite virale, cu transmitere predominant parenterală, la evoluţia unei *pandemii trenante,* în sensul unei morbidităţi care a atins un „plafon", apoi se menţine la acest nivel, cu variaţii neînsemnate şi fără perioade interepidemice.

Semne clinice de recunoaştere

Hepatita virală B acută este o *infecţie autolimitantă* în aproximativ 80-90% dintre cazuri şi evoluează asimptomatic (subclinic şi inaparent) şi simptomatic. În infecţia subclinică, nivelurile ridicate ale transaminazelor serice, care reflectă afectarea hepatocitelor, nu se asociază cu alte simptome clinice sau cu icter. Formele inaparente sunt identificate doar pe baza modificărilor serologice, transaminazele serice (TS) rămânând în limitele normalului.

Perioada de incubaţie, definită ca intervalul de timp dintre expunerea la VHB şi creşterea nivelului TS, este de 60-90 de zile (limite: de la 30 la 180 zile), perioada de *invazie* este mai lungă decât în hepatita A, între 7 şi 14 zile, uneori se extinde la 3 săptămâni. Cele mai frecvente forme de *debut* sunt cele de tip neurastenic (astenie, adinamie, fatigabilitate). Cu destulă frecvenţă apar manifestări dispeptice (anorexie, greaţă, jenă sau durere epigastrică), mai rar debutul este de tip pseudogripal (mialgii, artralgii), dar de obicei fără febră. La aproximativ 10% dintre pacienţi pot apărea poliartrite, urticarie, exantem de tip maculopapular, consecinţă a intervenţiei complexelor imune.

În *perioada de stare* sunt semnalate icterul, urine hipercrome, decolorarea materiilor fecale şi hepatomegalia. Tendinţa descendentă a icterului şi cea a sindromului de citoliză sunt lente, în ciuda îmbunătăţirii stării generale a bolnavului. *Perioada de convalescenţă* este trenantă, vindecarea anatomică survenind în 3-4 luni, cu risc de persistenţă a bolii, recăderi sau cronicizare. Primul marker serologic care apare în perioada de incubaţie este AgHBs şi precedă cu 3-5 săptămâni manifestările clinice. Devine evidenţiabil în sânge la 1-2 săptămâni de la infecţie, persistă în medie 11-12 săptămâni şi dispare în convalescenţă. Aproape concomitent cu AgHBs apare şi AgHBe, care persistă 10-11 săptămâni după debutul clinic; persistenţa lui peste această perioadă poate fi un indiciu de cronicizare. Titrul său se corelează cu nivelul replicării virale şi gradul de infectivitate al plasmei. Genomul viral se evidenţiază prin tehnica de amplificare genică (PCR) în perioada de incubaţie a bolii acute. Anticorpii faţă de AgHBc (anti-HBc) de subclasă IgM, indicatorul cert al unei infecţii acute, permit diferenţierea între o HVB actuală şi una de altă etiologie, suprapusă portajului cronic de AgHBs (55). Anticorpii anti-AgHBc sunt prezenţi la 10 săptămâni după expunerea organismului la virus şi persistă 1-1,5 ani. Alături de prezenţa genomului viral, anticorpii anti-HBc IgM sunt markeri ai replicării virale. Anticorpii anti-HBc totali apar aproximativ o dată cu debutul clinic, au titrul maxim în perioada de stare şi convalescenţă, după care descresc, rămânând decelabili, în medie, 5 ani. Anticorpii anti-AgHBs apar în majoritatea cazurilor după dispariţia AgHBs, după aşa-numita *fereastră imunologică*, persistă toată viaţa şi asigură protecţia faţă de reinfecţie. În *perioada de stare* are loc seroconversia AgHBe cu apariţia de anticorpi anti-HBe, care nu totdeauna sunt un factor predictiv pentru o evoluţie favorabilă (Fig. 2). În mai puţin de 1% dintre cazuri, HVB poate evolua grav, fulminant, având o rată a fatalităţii de peste 75%. Această formă se poate instala de la câteva zile până la

8 săptămâni de la debut, are o evoluţie rapidă cu apariţia comei, urmată de deces, şi poate fi consecinţa infecţiei cu mutante preC ale VHB. În cazul în care VHB, prin modalităţi variate (inducerea toleranţei imune, antagonizarea interferonului endogen, apariţia de mutanţi „de scăpare" imunologică) reuşeşte să se sustragă răspunsului imun al gazdei, apare *infecţia persistentă*. În acest caz, AgHBs şi anticorpii anti-HBc IgG sunt prezenţi la aproape toţi pacienţii, iar AgHBe şi ADN-VHB sunt detectaţi la persoanele la care replicarea VHB este activă, în cursul exacerbărilor acute (Fig. 3). *Infecţia persistentă* se derulează în 3 faze (19, 23, 41, 54, 66): *de toleranţă*, caracterizată prin lipsa semnelor clinice, leziuni histologice minore cauzate de citoliză redusă, valori normale sau creşteri nesemnificative ale TS, prezenţa markerilor de replicare virală; *de clearance viral*, în care apar exacerbări ale semnelor clinice ca rezultat al efortului organismului de a elimina virusul; se declanşează citoliza hepatocitelor infectate, creşte nivelul TS, leziunile histologice sunt uneori marcate, îmbrăcând aspectul de hepatită cronică severă; serologic, această fază se caracterizează prin reducerea până la dispariţie a markerilor de replicare virală, iar spre sfârşitul fazei de *clearance* apar prin seroconversie anticorpi anti-HBe (54, 82); *reziduală*, care se instalează consecutiv eliminării hepatocitelor infectate, se mai numeşte faza nereplicativă cu VHB integrat (23); această fază evidenţiază lipsa markerilor de replicare a VHB, inclusiv a genomului viral circulant, prezenţa anticorpilor anti-HBe şi a AgHBs; ameliorarea fenomenelor clinice şi revenirea TS la valori normale; din punct de vedere histologic, procesul devine inactiv, se instalează fibroza reziduală cu păstrarea arhitectonicii hepatice (Tabelul III).

Apariţia anticorpilor anti-HBe nu este totdeauna sincronă cu dispariţia genomului viral, care poate persista în cantităţi mici şi îşi poate continua multiplicarea. Această situaţie apare, probabil, în cazul infectării organismului cu mutante preC/C (41, 43, 98).

În situaţia în care replicarea virală continuă, există probabilitatea apariţiei *cirozei*, care survine cu o rată anuală de 12% (72), iar pe fondul cirotic există în 90% dintre cazuri riscul de apariţie a CHP (42, 58), deoarece VHB poate interveni în oncogeneza hepatică şi în mod direct, prin activarea unor oncogene, anularea acţiunii unor antioncogene, alterarea genelor implicate în diviziunea şi diferenţierea celulară (8, 22, 26, 48, 77, 87, 117, 122, 129). *Hepatita cronică* poate evolua asimptomatic sau cu simptomatologie minoră până în faza de ciroză, când sunt prezente ascita, edemele,

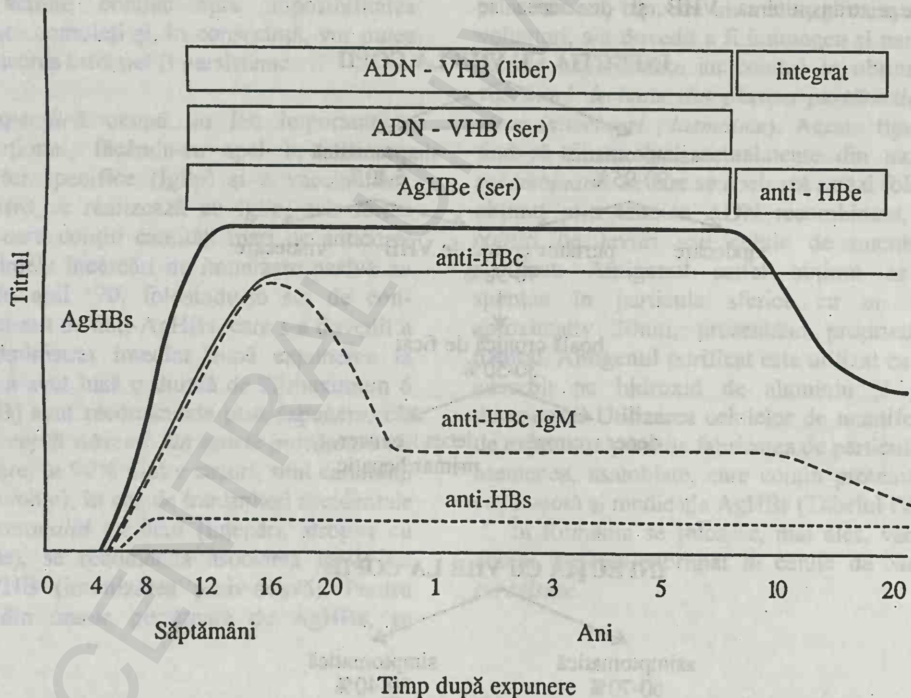


Fig. 3. *Infecţia persistentă produsă de virusul hepatitei B*

Tabelul III

Markerii serologici ai infecţiei cu VHB

Faza	AgHBs/anti-HBs	AgHBe/anti-HBe	anti-HBc	ADN-VHB
Infecţie acută	AgHBs	AgHBe	IgM	prezent
Infecţie persistentă				
– faza replicativă	AgHBs	AgHBe	IgG	prezent
– faza nereplicativă	AgHBs	anti-HBe	IgG	absent
Vindecare	anti-HBs	anti-HBe	IgG	absent

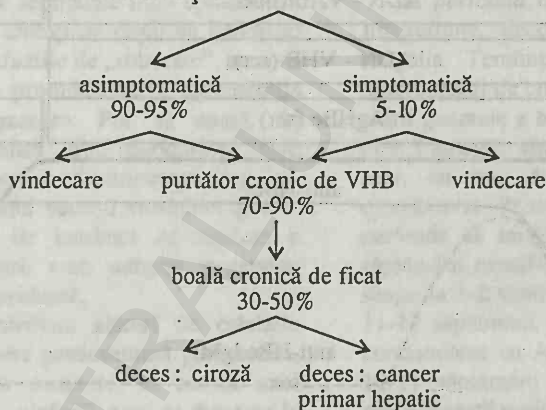
splenomegalia sau hipersplenismul, varicele esofagiene. La 1-3% dintre pacienţii cu HVB cronică pot să apară: crioglobulinemia, artrita, glomerulonefrita membranoasă sau pseudomembranoasă, vasculita generalizată, porfiria *cutanea tarda*, tiroidita autoimună, sindromul Sjögren.

Purtătorii de VHB sunt acele categorii de persoane cu evidenţe serice de AgHBs şi anticorpi anti-HBe, dar care nu deţin genomul viral, nu prezintă semne clinice de boală, modificări histologice hepatice şi modificări biochimice. Rata de eliminare a AgHBs la purtători este de 0,8-1,5% pe an (37, 69), aceasta fiind mai redusă (sub 0,5% anual) la persoanele cu infecţie cronică (72, 76) (Fig. 4). *Infecţia cronică cu VHB* poate fi indusă prin intervenţia asociativă a mai multor factori: amprenta genetică a persoanei infectate (1, 40, 97, 123); contractarea infecţiei la vârste foarte mici (56, 113, 121, 124); deficienţe imunitare ale gazdei (17, 23, 27, 35, 38, 62, 96, 119); infecţia cu mutante HBe negative (21, 78); infecţii hepatitice multiple (16, 25, 32, 68, 71, 89, 109, 115, 118, 128); infecţia cu HIV (10, 12, 28, 49).

Prevenţia

Măsurile de *prevenţie generală* urmăresc să înlăture sau să limiteze transmiterea VHB şi de aceea se adresează, prioritar, populaţiei generale, personalului medico-sanitar şi altor grupuri populaţionale cu risc major (135, 136, 138). Educaţia populaţiei privind riscul de contaminare (riscul perforării lobului urechii, riscul transmiterii prin instrumente de manichiură, pedichiură, bărbierit, tatuaj, prin aplicarea de ventuze cu scarificare; riscul relaţiilor sexuale neprotejate; riscul mamei de a infecta nou-născutul etc.), modalităţile de transmitere a virusului şi posibilităţile de limitare sunt acţiuni care pot contribui la reducerea infecţiei cu VHB. Cu toate acestea, în peste 25% dintre cazurile de HVB nu se pot stabili sursa şi calea de transmitere.

Prestaţiile recomandate în unităţile medicale pentru prevenirea transmiterii VHB şi pentru protejarea personalului medical sunt incluse, de asemenea, în prevenţia generală. În acest sens, este necesară utilizarea materialelor şi instrumentelor medicale de unică folosinţă, sterilizarea sau decontaminarea instrumentarului reutilizabil, *screening*-ul donatorilor de sânge, al donatorilor de organe, utilizarea de către cadrele medicale a echipamentului de protecţie, evitarea accidentelor în timpul executării unor proceduri medicale şi, mai ales, chirurgicale.



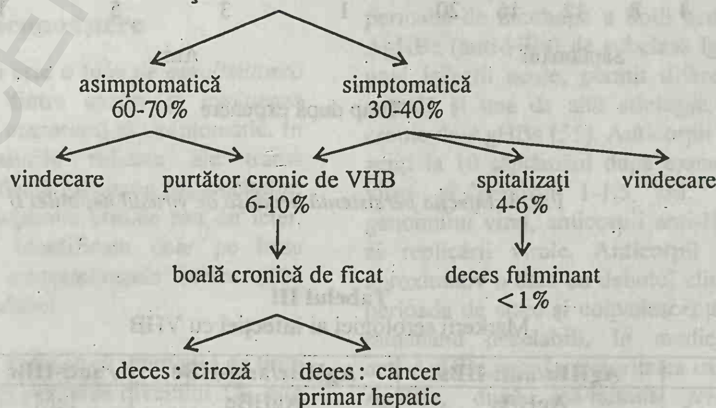


Fig. 4. *Efectele infecţiei cu virusul hepatitei B (după Koff – 72)*

Conceptul de precauţiune universală cere să fie consideraţi surse potenţiale toţi pacienţii şi să se respecte regulile de protecţie atunci când se anticipează expunerea la sânge sau oricare produs biologic posibil a fi contaminat cu sânge.

Pentru grupurile populaţionale cu risc este necesară supravegherea epidemiologică şi educarea privind „sexul protejat"; respectarea condiţiilor de igienă ambientală şi individuală; excluderea utilizării în comun a seringilor între toxicomani, respectiv a folosirii instrumentarului steril pentru operaţiuni de perforare a lobului urechii, tatuaj, circumcizie, a decontaminării foarfecilor pentru manichiură şi a obiectelor de bărbierit etc. Triajul epidemiologic, clinic şi serologic al donatorilor de sânge, excluderea definitivă a celor seropozitivi sau pentru o perioadă de 6 luni a contacţilor cu bolnavii sau purtătorii de VHB sunt prestaţii cu valoare universală.

Prevenţia specială face apel la utilizarea interferonului în scopul de a reduce riscul spre infecţia cronică alături de alte antivirale (aflate în studiu) cu acţiuni diferite, cum ar fi: inhibarea ataşării VHB la celulele ţintă, inhibarea activităţii ADN polimerazei şi a reverstranscriptazei, inhibarea formării nucleocapsidei. Toate aceste acţiuni conduc spre imposibilitatea formării virionilor completi şi, în consecinţă, vor putea contribui la reducerea infecţiei B persistente.

Prevenţia specifică ocupă un loc important în spectrul preventional, făcându-se apel la utilizarea imunoglobulinelor specifice (IgSp) şi a vaccinurilor. *Imunizarea pasivă* se realizează cu IgSp, sub forma unor preparate care conţin cantităţi mari de anticorpi anti-AgHBs. Primele încercări de imunizare pasivă au fost efectuate în anii '70, folosindu-se ser de convalescent cu conţinut de anti-AgHBs, care s-a dovedit a fi protectiv, administrat imediat după expunerea la VHB. Protecţia a avut însă o durată de 3, maximum 6 luni. IgSp (IgHB) sunt recomandate post-expunere, cât mai precoce, la *copiii născuţi din mame purtătoare de AgHBs* (copii care, în 90% dintre cazuri, sunt candidaţi pentru portajul cronic); în caz de transmiteri accidentale ale VHB *la personalul medical* (înţepări, stropiri cu fluide infectante), se recomandă asocierea IgHB cu vaccinul anti-VHB (imunizarea pasiv-activă). Pentru copiii născuţi din mame purtătoare de AgHBs, se recomandă administrarea de 0,5 ml IgHB, în primele ore după naştere, o doză de vaccin în prima săptămână de viaţă, cu repetarea dozei la 1 şi 6 luni. Prezenţa AgHBs la 12 luni după vaccinare indică un eşec al imunizării, prezenţa anticorpilor anti-HBs + anti-HBc indică faptul că infecţia s-a produs, însă a fost influenţată prin imunoprevenţie, prezenţa anticorpilor anti-HBs sugerând apariţia imunităţii postvaccinale (7, 79). Chiar dacă infecţia s-a produs *in utero*, imunoprevenţia activ-pasivă va împiedica extinderea infecţiei în hepatocite, precum şi transmiterea infecţiei prin colostru. Imunizarea pasiv-activă previne, în 85-95% dintre cazuri, atât infecţia acută, cât şi instalarea portajului cronic, şi este eficientă în protecţia persoanelor care au avut contact sexual cu parteneri aflaţi în perioada de incubaţie a infecţiei cu VHB, fiind necesară, în asemenea situaţii, administrarea de IgHB, în cel mult două săptămâni de la ultimul contact sexual şi începerea vaccinării (133). În caz de transmiteri accidentale a VHB la personalul medical, prevenţia se poate realiza şi numai prin administrarea a 5 ml de IgHB, imediat după expunere (136).

Imunizarea activă. Primele experimente de imunizare activă au fost efectuate de Krugman în 1971, acesta folosind ser infectant (AgHBs pozitiv), diluat şi tratat prin fierbere, timp de un minut, şi care, administrat la voluntari, s-a dovedit a fi imunogen şi parţial protectiv. Aceste experimente au condus la obţinerea primelor *vaccinuri derivate din plasma purtătorilor cronici de virus* (*vaccinuri plasmatice*). Aceste tipuri de vaccin tind să fie excluse actualmente din uz. *Vaccinurile recombinante* la care se apelează astăzi folosesc AgHBs obţinut prin tehnica ADN recombinant, exprimat în culturi de levuri sau celule de mamifere şi înalt purificat. Antigenul astfel obţinut se asamblează spontan în particule sferice cu un diametru de aproximativ 20nm, prezentând proprietăţile AgHBs natural. Antigenul purificat este utilizat ca vaccin, fiind adsorbit pe hidroxid de aluminiu şi prezervat cu thiomersal. Utilizarea celulelor de mamifere ca vectori de exprimare permite fabricarea de particule proteice, de asemenea, asamblate, care conţin proteina majoră sau cea majoră şi medie ale AgHBs (Tabelul IV).

În România se folosesc, mai ales, vaccinurile care conţin AgHBs exprimat în celule de *Saccharomyces cerevisiae*.

Tabelul IV

Principalele vaccinuri antihepatită virală B

Vaccin	Producător
1. Vaccinuri plasmatice	
Hevac B	Pasteur Vaccins
Heptavax	Merk, Sharp, Dohme
2. Vaccinuri produse pe bază de ADN recombinant	
a) pe *Saccharomyces cerevisiae*	
Engerix B	SmithKline Beecham
Engerix™ B	GlaxoSmithKline
Recombivax	Merk, Sharp, Dohme
Euvax-B	Aventis Pasteur
b) pe celule de mamifere	
Gen Hevac B	Pasteur Vaccins

Imunizarea constă în administrarea intramuscular (în deltoid sau pe faţa laterală a coapsei) a trei doze de vaccin (10 sau 20 µg AgHBs), în funcţie de vârstă, după schema: 0, 1 şi 6 luni interval şi o revaccinare la 5 ani sau 0, 1, 2 luni cu o revaccinare la 12 luni. Dacă este necesară inducerea mai rapidă a protecţiei, se poate apela la administrarea vaccinului după schema: 0, 7, 21 de zile şi o revaccinare la 12 luni (140). Vaccinurile recombinante au un grad înalt de imunogenitate şi eficienţă, mai ales la copiii vaccinaţi după naştere, nu interferează cu anticorpii materni sau cei administraţi prin Ig, de asemenea, nu interferează cu alte vaccinuri administrate în primele luni de viaţă.

Anticorpii anti-HBs apar la 1-3 luni după vaccinare, au un titru mai scăzut (dar protectiv) decât cel obţinut după infecţia naturală şi nu sunt dublaţi de prezenţa anticorpilor anti-HBc (Fig. 5). Ratele de seroconversie sunt de 90%, la adulţii sănătoşi, şi de 95-100%, la sugari (7, 30, 47, 79). Titrul protectiv al anticorpilor trebuie să fie mai mare decât 10 mUI/ml. Durata protecţiei este estimată la 8-10 ani. Nu este exclusă necesitatea unor doze suplimentare, mai ales pentru persoanele din categoriile cu risc sau dacă titrul anticorpilor scade sub 10 mUI/ml (72).

Principalii factori care pot influenţa negativ imunogenitatea vaccinului sunt: vârsta peste 45 de ani, supraponderalitatea, tabagismul, imunosupresia (13). Anchetele seroepidemiologice efectuate au demonstrat existenţa unei protecţii chiar şi după diminuarea titrului anticorpilor anti-HBs sub limita de 10 mUI/ml, această protecţie având la bază memoria imunologică (47). *Efectele secundare vaccinării* sunt minore, tranzitorii, mai mult locale (durere, eritem şi induraţie), iar cele sistemice (febră, stare generală modificată, cefalee, greaţă, artralgii, exantem, urticarie) sunt uşoare şi autolimitate. Rareori au fost raportate cazuri cu tulburări neurologice (encefalită, paralizii, nevrite). Nu a fost demonstrată o relaţie de cauzalitate între administrarea vaccinului anti-VHB şi bolile demielinizante, de tip screloză în plăci, riscul de apariţie postvaccinal al acestor afecţiuni fiind mic (risc relativ sub 2), nedepăşind riscurile care pot apărea după administrarea altor vaccinuri, cum sunt DTP, antigripă, antiinfecţie cu meningococ (20). Cazurile de screloză în plăci şi de mielită semnalate au survenit la persoane genetic predispuse având antecedente familiale de scleroză în plăci, grupul HLA DR_2. Incidenţa totală a reacţiilor postvaccinale raportate a fost apreciată la 1/85.000 de doze de vaccin (136).

Strategiile de vaccinare diferă în funcţie de endemicitatea infecţiei VHB. Pentru ţările cu endemicitate înaltă şi intermediară, imunizarea nou-născuţilor este strategia de bază pentru controlul pe termen lung al HVB, cu încorporarea vaccinării în schema celor de rutină. Eliminarea transmiterii poate fi accelerată prin acţiuni de vaccinare „catch-up" a copiilor, adolescenţilor sau a adulţilor cu risc. Până în anul 1998, 95 de ţări au integrat vaccinarea anti-VHB în propriile programe de imunizări, inclusiv România (134). Vaccinul se administrează în primele 24 de ore după naştere, împreună cu BCG, dozele următoare se fac simultan cu vaccinul DTP şi cel antipoliomielită, la vârsta de 2 şi 6 luni. În paralel, s-a realizat în România şi imunizarea personalului medico-sanitar din categoriile cu risc crescut şi s-a favorizat accesul la vaccinare pentru copiii, adolescenţii şi adulţii periclitaţi prin coabitare de familie şi colectivitate cu surse de VHB identificate.

În arealele de endemicitate scăzută, strategiile de prevenţie a infecţiei cu VHB s-au concentrat pe imunizarea grupurilor la risc înalt, pe *screening*-ul gravidelor şi vaccinoprevenţia nou-născuţilor din mame purtătoare de markeri pentru VHB.

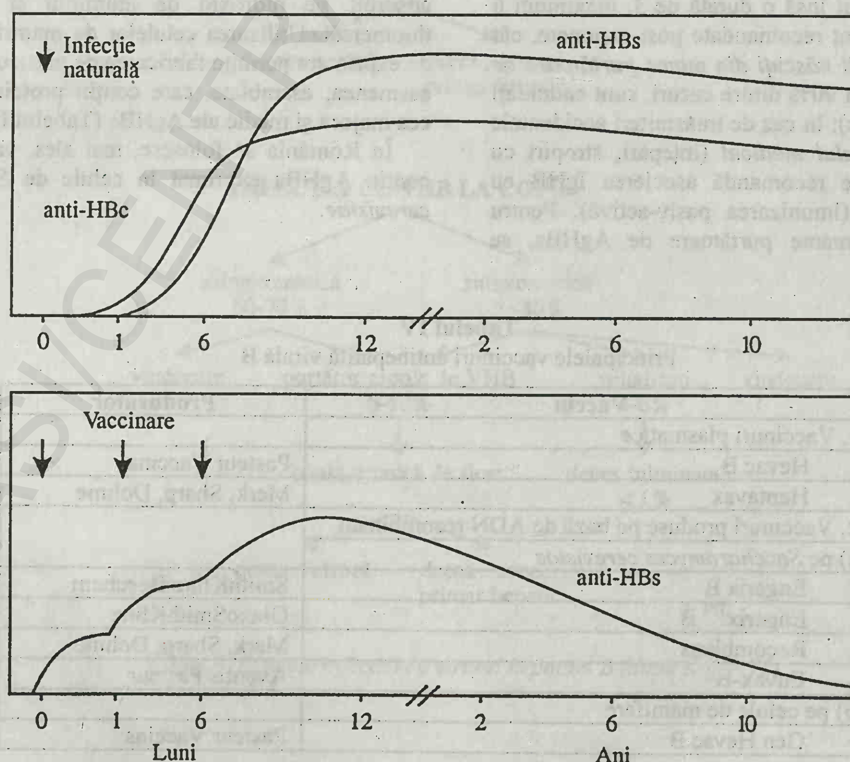


Fig. 5. *Răspunsul imun postinfecţie şi postvaccinare*

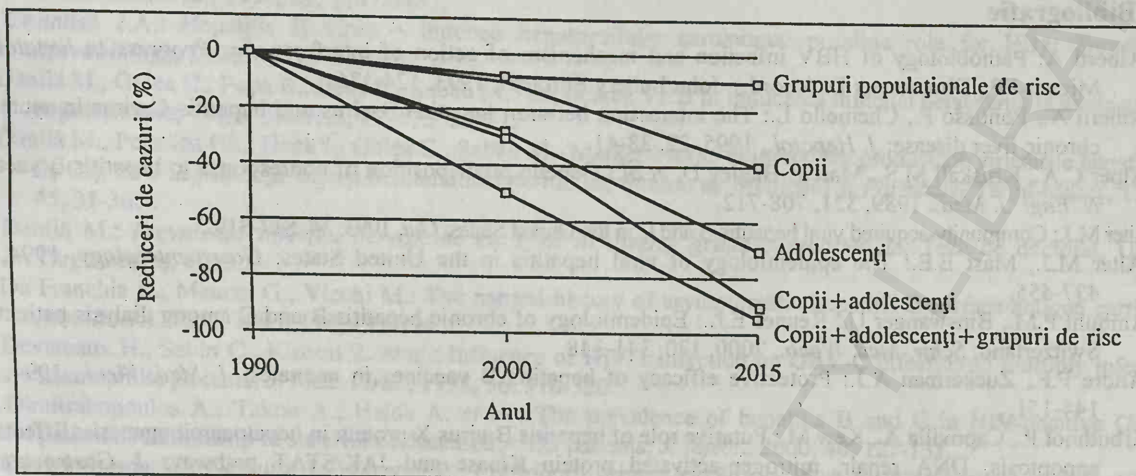


Fig. 6. *Efectul estimat al diverselor strategii de vaccinare asupra numărului de cazuri cu hepatită B (136)*

Rezultatele studiilor efectuate în SUA sugerează că impactul imunizării grupurilor cu risc a fost minim, nu a redus semnificativ incidenţa şi prevalenţa infecţiei cu VHB. Din acest motiv se preconizează introducerea vaccinării universale a nou-născuţilor şi în zone cu endemicitate scăzută a infecţiei cu VHB (5, 136).

Ponderea purtătorilor de AgHBs proveniţi din infecţia la vârste foarte mici este disproporţionat de mare faţă de portajul instalat după infectarea primară a adulţilor, având în acelaşi timp tendinţe marcate de evoluţie spre BCF. Vaccinarea timpurie va reduce numărul surselor de virus şi, implicit, transmiterea VHB. Integrarea vaccinării anti-VHB în programele de vaccinări va fi o cale eficientă de a se obţine o vaccinare universală, având în vedere că 80% dintre copiii lumii sunt acoperiţi prin vaccinările tradiţionale. Pot rămâne ca strategii adiţionale, pentru zone cu endemicitate scăzută, *screening*-ul pentru AgHBs şi vaccinarea nou-născuţilor din mame cu markeri pentru VHB, respectiv vaccinarea grupurilor cu risc. Este cert că se poate creşte proporţia estimată a cazurilor de infecţie cu VHB evitabil prin utilizarea diverselor strategii de vaccino-prevenţie (Fig. 6). Organizaţia Mondială a Sănătăţii intenţionează să controleze HVB, la nivel mondial, prin vaccinarea nou-născuţilor şi/sau adolescenţilor, concomitent cu imunizarea grupurilor populaţionale cu risc înalt, apreciind că în următorii 20 de ani, în funcţie de strategia de vaccinare aplicată şi de gradul ei de cuprindere, pot fi obţinute eficienţe de 80-90% în reducerea morbidităţii prin cazuri noi de infecţie cu VHB (132). În acest context, vaccinarea anti-VHB va contribui la reducerea incidenţei CHP.

Cu toate că vaccinurile anti-VHB existente sunt eficiente, în perspectivă se încearcă folosirea unei vaccinări genetice, care constă în injectarea i.m. a ADN-VHB fără gena C, consecutiv căreia AgHBs dispare şi apar anticorpii protectori, sau a unei vaccinări cu plasmid, în care ADN-ul nu se integrează, ci rămâne sub formă plasmidică (3). Această ultimă modalitate de imunizare ar putea asigura şi eliminarea AgHBs din organism. Eforturile sunt îndreptate şi spre elaborarea de vaccinuri care să aibă încorporate antigene ale mutantelor VHB, pentru a preveni infecţiile produse de acestea (72).

Scăderea non-responderilor la utilizarea vaccinurilor se poate realiza prin: suplimentarea dozelor; utilizarea de vaccinuri care să conţină proteinele majoră şi cea mijlocie a AgHBs sau prin imunizări cu vaccin anti-VHB, asociat cu peptidele celulelor T helper care pot fi recunoscute de CMH clasa II. Aceste vaccinuri vor fi eficiente pentru persoanele a căror lipsă de răspuns imun este cauzată de unele modificări genetice (13, 130).

Se află în uz populaţional şi un vaccin combinat (*Twinrix*™), constituit din vaccin anti-VHA cu virus omorât (360 şi 720 unităţi ELISA de antigen viral) şi vaccin anti-VHB, preparat din ADN recombinant (10 µg şi 20 µg AgHBs). Produsul se administrează în 3 doze la 0, 1, 6 luni interval, cu o protecţie bună, 99-100% dintre persoanele vaccinate deţinând ambele tipuri de anticorpi specifici (anti-VHA şi anti-HBs) (140).

Combaterea

Combaterea infecţiei produse de VHB necesită realizarea anchetei epidemiologice care permite depistarea, izolarea şi raportarea nominală a bolnavilor. Durata internării este dependentă de evoluţia clinică, fostul bolnav fiind ulterior urmărit timp de un an (137). Contacţii familiali şi sexuali ai cazurilor acute se urmăresc clinic şi biochimic pe toată durata perioadei de incubaţie, putând fi de asemenea protejaţi prin imunizare activă şi pasivă, care se poate extinde atât la anturajul familial, cât şi la cel profesional. Se execută decontaminarea continuă şi terminală. Rezistenţa crescută a VHB impune alegerea corectă a decontaminanţilor şi utilizarea lor în concentraţii active (glutaraldehidă 2%, iodofori 2,5-3%, hipoclorit de sodiu sau calciu 2-3%, cloramină 2-3%, detergenţi cationici 2% etc) şi cu o durată de acţiune adecvată (de la 30 de minute la câteva ore, în funcţie de suportul supus decontaminării). În caz de accidente medicale (înţepări, stropiri) care favorizează sângerarea, se spală plaga cu apă din abundenţă, apoi se decontaminează cu alcool 70%, iodofori 2-3%, clorhexidină 0,05%, glutaraldehidă 2%, timp de 2-4 minute. Se declară persoana accidentată care va beneficia de prevenţie cu IgHB sau acestea se vor asocia cu vaccinarea anti-VHB.

Bibliografie

1. Alberti A: Pathobiology of HBV infection and mechanism of action of interferon. În: *Progress in hepatology*, Miguet J.P., Dhumereux D. (coord.), John Lubery Eurotext, 1993, 124-136.
2. Alberti A., Pontisso P., Chemello L.: The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease; *J. Hepatol.*, 1995, 22, 38-41.
3. Alper C.A., Kruskall M.S., Marcus-Bagley D. *et al.*: Genetic predisposition of nonresponse to hepatitis B vaccine; *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 708-712.
4. Alter M.J.: Community-acquired viral hepatitis B and C in the United States; *Gut*, 1993, 34, S17-S19.
5. Alter M.J., Mast E.E.: The epidemiology of viral hepatitis in the United States; *Gastroenterology*, 1994, 23, 437-455.
6. Ambuhl P.M., Binswanger U., Renner E.L.: Epidemiology of chronic hepatitis B and C among dialysis patients in Switzerland; *Schw. Med. Woch.*, 2000, 130, 341-348.
7. Andre F.F., Zuckerman A.J.: Protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates; *J. Med. Virol.*, 1994, 44, 144-151.
8. Arbuthnot P., Capovilla A., Kew M.: Putative role of hepatitis B virus X protein in hepatocarcinogenesis: Effects on appoptosis, DNA repair, mitrogen-activated protein Kinase and JAK/STAT pathway; *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2000, 15, 357-368.
9. Audiger J.C.: Les facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire; *Hepato-Gastro*, 1998, 5, 297-302.
10. Aumaitre H., Bouchaud O.: Manifestations hépatiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine; *Hepato-Gastro*, 1999, 6, 287-293.
11. Babeş E., Berca C.: *Hepatitele virale acute; Ghid de diagnostic etiologic şi epidemiologic*; Ed. Facla, Timişoara, 1988, 30-44, 171-193.
12. Babeş V., Drucker J., Paquet C., Senemaud B.: Prevalence of hepatitis B in Bucharest; *Rev. Roum. Med. Virol.*, 1993, 44, 143-145.
13. Barraud H., Bronowicki J.P., Mougenel J.L. *et al.*: Vaccination contre l'hépatite B en France; *Hepato-Gastro*, 2000, 7, 271-278.
14. Bălan A., Beldescu N.: Prevalenţa markerilor hepatitelor virale în populaţia generală. În: *Evoluţia principalelor boli transmisibile în 1994*; IISPSSC Bucureşti, 1995, 65-75.
15. Beldescu N., Bălan A., Popa R.: Prevalenţa markerilor hepatitelor virale în populaţia generală; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 1995; 40, 101-108.
16. Benvegnu L., Fattovich G., Noventa F. *et al.*: Concurrent HBV and HCV infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study; *Cancer*, 1994, 74, 2442-2448.
17. Bocşan I., Neamţu A., Rădulescu A. *et al.*: Studiul markerilor infecţiei cu virusurile hepatitice B, C, D la politransfuzaţi; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 1995, 40, 109-113.
18. Brechot C., Degos F., Wands J.: Variations of expression of HBV as a frequent cause of HBsAg negative and HBV-DNA positive chronic liver disease. În: *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Dienstag J., Hoofnagle J. (coord.), Grune and Stratton Inc., Orlando, 1984.
19. Buffet C.: Hépatites virales chroniques B et C. Epidémiologie, diagnostique, évolution, prévention; *Rev. Prat.*, 1997, 47, 791-797.
20. Calès P.: Vaccination anti-hépatite B, modalités pratiques et histoire d'une polémique; *Hepato-Gastro*, 2000, 7, 34-39.
21. Carman W., Thursz M., Hadziyannis S. *et al.*: HBeAg negative chronic active hepatitis: HBV core mutations occur predominantly in known antigenic determinants; *J. Viral. Hepatitis*, 1995, 2, 77-84.
22. Caselmann W.H.: Transactivation of cellular gene expression by hepatitis B viral proteins: a possible molecular mechanism of hepatocarcinogenesis; *J. Hepatol.*, 1995, 22(suppl.1), 34-37.
23. Chen D.S.: Natural history of chronic hepatitis B virus infection: new light on an old story; *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1993, 8, 470-475.
24. Chen W.N., Oon C.J.: Human hepatitis B virus mutants: significance of molecular changes; *FEBS Letters*, 1999, 453, 237-242.
25. Chiaramonte M., Stroffolini T., Vian A. *et al.*: Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis; *Cancer*, 1999, 85, 2132-2137.
26. Chirillo P., Pagano S., Natoli G. *et al.*: The hepatitis B virus X gene induces p53-mediated programmed cell death; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, 1997, 94, 8162-8167.
27. Ciutică I., Bastides F., Besnier M. *et al.*: Reactivarea VHB la pacienţi infectaţi cu HIV; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 1997, 42, 59-63.
28. Colin J.F., Cazals-Hatem D., Loriot M.A. *et al.*: Infuence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men; *Hepatology*, 1999, 29, 1306-1310.
29. Constantinescu I.: Detecţia mutantelor S şi precore-core promoter la pacienţi cu hepatite virale acute induse de virusul hepatitei B; în cadrul celui de-al 8-lea Congres Naţional de boli infecţioase, Mangalia, mai 2000, vol. rez., 37-38.
30. Coursaget P., Leboulleaux D., Soumare M. *et al.*: Twelve-years follow-up study of hepatitis B immunization in Senegal infants; *J. Hepatol*, 1994, 21, 250-254.
31. Cramp M., Grundy H., Peripanayagan R. *et al.*: Seroprevalence of hepatitis B and C in institution carring for mentally handicapped adults; *J. Royal. Soc. Med.*, 1996, 89, 401-402.

32. Crespo J., Lozano J., Cruz F.: Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B; *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, 89, 1147-1151.
33. Cromlish J.A.: Hepatitis B virus – induced hepatocellular carcinoma: possible role for HBx; *Trends in Microbiology*, 1996, 4, 270-274.
34. Dănilă M., Golea C., Popa R., Ilcuş R., Sabău M.: Implicarea VHB în inducerea infecţiei persistente la unele grupe populaţionale; *Clujul Medical*, 1998, 3, 27-31.
35. Dănilă M., Popescu Gh., Hosu I., Golea C., Sabău M.: Markerii serici ai infecţiilor produse de virusurile hepatitice B, C şi HIV la pacienţii supuşi hemodializei periodice; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 1998, 45, 31-36.
36. Dănilă M.: *Prevalenţa infecţiei persistente cu VHB la diverse grupe populaţionale*, Teză de doctorat, UMF, Târgu-Mureş, 1998.
37. De Franchia R., Meucci G., Vicchi M.: The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers; *Ann. Intern. Med.*, 1993, 118, 191-194.
38. Devereaux H., Sabin C., Kinson Z. *et al.*: Influence of HIV-1 infection on GBV-C infection in multiply infected haemophilic patients; *J. Med. Virol.*, 1998, 56, 316-320.
39. Dimitrakopoulos A., Takou A., Haida A. *et al.*: The prevalence of hepatitis B and C in HIV-positive Greek patients: relationship to survival of deceased AIDS patients; *J. Infect.*, 2000, 40, 127-131.
40. Dragomirescu M., Negruţiu L., Ternesz P.: Contribuţii privind structurile HLA în infecţia prelungită cu VHB; *Viaţa Medicală*, 1983, 30, 29-33.
41. Fattovich G.: Natural course and prognosis of chronic hepatitis type B; *J. Viral. Hepatitis.*, 1996, 2, 263-276.
42. Fattovich G.: Progression of hepatitis B and C to hepatocellular carcinoma in Western countries; *Hepato-Gastroenterology*, 1998, 45 (Suppl. 3), 1206-1213.
43. Fujiwara K., Yokosuka O., Ehata T. *et al.*: The two different states of HBV-DNA in asymptomatic carriers: HBe-antigen positive versus anti-HBe positive asymptomatic carriers; *Dig. Dis. Sci.*, 1998, 43, 368-376.
44. Gentilini G., Prigmano G., Pasquini P. *et al.*: Risk factors for hepatitis B virus infection among eterosexuals attending a sexually transmitted diseases clinic in Italy; *J. Med. Virol.*, 1996, 40, 262-266.
45. Golea C., Dănilă M., Sabău M. *et al.*: Structura etiologică a hepatitelor virale acute; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 1997, 43, 76-80.
45b. Golea C.: *Circulaţia virusului hepatitei B în judeţul Mureş*, Teză de doctorat, UMF, Târgu-Mureş, 1998.
46. Greenberg D.: Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies, *Pediatr. Inf. Dis. J.*, 1993, 12, 438-445.
47. Greenblatt M.S., Feitelson M.A., Bennett W.: Integrity of p53 in hepatitis B, X antigen-positive and negative hepatocellular carcinomas; *Cancer Res*, 1997, 57, 426-432.
48. Grunevska V., Ivanovski L.J., Dimitriev D. *et al.*: HBV and HCV markers among HIV infected patients in Macedonia; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 66 (Suppl. 1), 6 (abstract).
49. Gust I., Burell C., Coulepis A.: Taxonomic classification of human hepatitis virus; *Intervirology*, 1986, 25, 14-29.
50. Halliday S., Faulds D.: Hepatitis B vaccine: a pharmaeconomic evaluation of its use in the prevention of HBV infection; *Pharmaco-Economics*, 1994, 5, 141-147.
51. Hamilton J.: Hepatitis viruses. În: *Zinsser Microbiology*, Joklik W., Willett H., Amos D. (coord.), International Ed., Appleton and Lange, 1992, 1039-1047.
52. Helcl J., Castkova J., Benes C. *et al.*: Control of occupational hepatitis B among healthcare workers in the Czech Republic, 1982 to 1995; *Intern. Con. Hospital. Epidemiol.*, 2000, 21, 343-346.
53. Heijtink R., Paulij W. *et al.*: Characteristics of the early phase of chronicity in acute hepatitis B infection; *J. Med. Virol.*, 1999, 57, 331-336.
54. Hoofnagle J.R., Seff L.B.: Natural history of chronic type B hepatitis. În: *Progress in Liver Disease*, Popper H., Schaffer F. (coord.), Grune and Stratton Inc., New-York, 1982, 268-282.
55. Hsu H., Chang M., Lee C.: Spontaneous loss of HBeAg in children with chronic hepatitis B virus infection; *Hepatology*, 1992, 15, 382-386.
56. Huo T., Wu J., Huang Y. *et al.*: Evidence of transmission of hepatitis B virus to spouses from sequence analysis of the viral genome; *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1998, 13, 1138-1142.
57. Huo T., Wu S., Lee P. *et al.*: Seroprevalence of HBsAg in chronic carriers does not necessarly imply a good progression; *Hepatology*, 1998, 18, 231-236.
58. Idilman R., Colantoni A. *et al.*: Pathogenesis of hepatitis B and C-induced hepatocellular carcinoma; *J. Viral. Hepatitis.*, 1998, 5, 285-299.
59. Ivan A., Azoicăi D., Filimon R. *et al.*: Contribuţii la cunoaşterea unor aspecte epidemiologice şi a prevalenţei posesorilor de markeri pentru VHC în unele categorii populaţionale din judeţul Iaşi; în cadrul Conferinţei Naţionale de Epidemiologie, Bucureşti, sept. 1998.
60. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*, Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 113-123.
61. Kanda T., Hara H., Hanaoka T. *et al.*: Induction of asymptomatic HBsAg carrier state in patient with Down's syndrome; *J. Med.*, 1994, 25, 383-387.
62. Kane M.: Global plan of action for hepatitis B immunization: global programme for vaccine and immunization; *WHO*, sept. 1994.
63. Kann M., Lu X., Gerlich W.M.: Recent studies on replication of hepatitis B virus; *J. Hepatol.*, 1995, 22 (Suppl.1), 9-13.
64. Kasza L., Sabău M., Makai M. *et al.*: Studiu privind structura etiologică a hepatitelor virale în zona Târgu-Mureş. Ponderea hepatitelor non-A, non-B; *Viaţa Medicală*, 1984, 31, 245-250.

65. Kasza L.: Structura şi biologia virusului hepatitei B. Istoria naturală a infecţiei cu HBV; *Viaţa Medicală,* 1986, 33, 341-342.
66. Kasza L.: Infecţia cu virusul hepatitei B; Comunicare personală, 1996.
67. Katiyar S., Dash B.C., Thakur V. *et al*: P53 tumor suppresor gene mutations in hepatocellular carcinoma patients in India; *Cancer*, 2000, 88, 1565-1573.
68. Kato Y., Nakao K., Hamasaki K. *et al.*: Spontaneous loss of hepatitis B surface antigen in chronic carriers, based on a long-term follow-up study in Goto Islands, Japan; *J. Gastroenterol.,* 2000, 35, 201-205.
69. Kelly C.: Electric razor as potential vector for viral hepatitis; *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 744-745.
70. Kew M.C., Yu M.C., Kedda M. *et al.*: The relative role of HBV and HCV in the etiology of HCC in Southern African Blocks; *Gastroenterology,* 1997, 112, 184-187.
71. Koff R.S.: Hepatitis B and D. În: *Infectious Diseases*, Gorbach S.L., Bartlett J., Blacklow N.R. (coord.), Saunders Co., Philadelphia, 1998, 850-858.
72. Kubo S., Nishigichi S., Hirohashi K. *et al.*: High prevalence of infection with hepatitis B and C viruses in patients with hepatocellular carcinoma in Japan; *Hepato-Gastro,* 1999, 46, 357-359.
73. Lee P., Chang L., Huang L.: Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at birth; *J. Infect. Dis.,* 1997, 176, 427-430.
74. Lee M., Kim D., Kim H. *et al.*: Hepatitis B vaccination and reduced risk of primary liver cancer among male adults: a cohort study in Korea; *Int. J. Epidemiol.,* 1998, 27, 316-319.
75. Liaw Y.F.: Natural history of chronic HBV infection. În: *Chronic Hepatitis*, Liaw Y.F.; (coord.), Elsevier Science Publisher, Amsterdam, 1986, 9-18.
76. Lorinczi L., Szekely E.: Determinarea markerilor virali ai virusului hepatitei B şi a proteinei p53 în probe de biopsie hepatică; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.,* 1998, 43, 161-166.
77. Lunel F.: Hépatites virales dues aux mutants antigène HBe-négatifs; *Hepato-Gastro,* 1997, 4, 195-199.
78. Marion S.A., Pastore M., Pi D., Mathias R.: Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers; *Am. J. Epidemiol.*, 1994, 140, 734-746.
79. Martinson F., Weigle K., Royce R. *et al.:* Risk factors for horizontal transmission of HBV in a rural district in Ghana; *Am. J. Epidemiol.,* 1998, 147, 478-487.
80. Maynard J.:Hepatitis B: Global importance and need for control; *Vaccine,* 1990, 8, 18-20.
81. Mels G., Bellati G., Leandro G.*:* Fluctuation in viremia, aminotranspherases an IgM antibody to HBcAg in chronic patients with disease exacerbation; *Liver,* 1994, 14, 175-181.
82. Minello A., Boschi F., Harb M. *et al.*: Creation of a viral hepatitis B and C registry in Cote-d'Or. Methodology, initial results; *Gastroenterol. Clin. Biol.,* 1998, 22, 766-771.
83. Molnar G., Popa S., Jebeleanu L., Damian C.: Studiul prevalenţei markerilor serici ai infecţiei cu virusurile hepatice în anamneza epidemiologică a populaţiei; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.,* 1994, 39, 141-150.
84. Molnar G.: *Hepatita virală B: endemia actuală şi aspectele socioeconomice ale profilaxiei*, Teză doctorat, UMF „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 1998.
85. Moradpour D., Wands J.: Hepatic oncogenesis. În: *Hepatology: a text book of liver disease*, Zakim D., Boyer T. (coord.), W.B. Saunders Co., vol. 2, Philadelphia, 1996.
86. Naber S.: Molecular pathology detection of neoplasia; *N. Engl. J. Med.,* 1994, 331, 1508-1510.
87. Neamţu A., Cozgarcea R., State D., Neamţu D.: Prevalenţa virusurilor hepatitice C şi B la pacienţii cu boli cu transmisie sexuală din Cluj; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.,* Bucureşti, 1995, 40, 115-118.
88. Neamţu A., Pascu O., Szanto P. *et al.*: Rolul virusurilor hepatitice A, B, C, D în etiologia hepatopatiilor cronice din Cluj; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.,* 1995, 49, 119-123.
89. Ngui S.L., Watkins R.P., Heptonstall J., Teo C.: Selective transmission of hepatitis B virus after percutaneous exposure; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 838-843.
90. Niitsuma H., Ishii M., Miura M. *et al.*: Low level hepatitis B viremia detected by PCR accompanies the absence of HBe antigenemia and hepatitis in hepatitis B virus carriers; *Am. J. Gastroenterol.,* 1997, 92, 119-123.
91. Nzeako U., Goodman Z., Ishak K.: Hepatocelullar carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers; *Am. J. Clin. Pathol.,* 1996, 105, 65-75.
92. Oberhaus S.M., Neubold J.E.: Detection of DNA-polymerase activities associated whith purified duck hepatitis B virus core particles by using an activity gel assay; *J. Virol.*, 1993, 67, 6558-6566.
93. Onji M., Lever A.M. L., Saito I.: Defective response to interferon in cells transfected with the hepatitis B virus genome; *Hepatology*, 1989, 9, 92-96.
94. Oon C., Chen W., Zhao Y. *et al.*: Detection of hepatitis B surface antigen mutants and their integration in human hepatocellular carcinoma; *Cancer Letters*, 1999, 136, 95-99.
95. Pascu R., Holm-Hansen C., Chiriac C. *et al.*: Evaluarea infecţiei cu VHB la copii infectaţi HIV; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 1994, 40, 46-47.
96. Pârvu M., Tănăsescu C., Lazăr Şt., Anthoi I.: Implicaţii ale infecţiilor cu virusurile hepatitice B şi C în unele afecţiuni colagen-vasculare; *Terapeut. Farmacol. Toxicol. Clin.*, 2000, 4, 99-103.
97. Pol S.: Le porteur „sain" de l'antigène HBs; *Hepato-Gastro*, 2000, 7, 10-14.
98. Popa R., Iancu M., Cojan A., Marialaki E., Sabău M., Golea C., Dănilă M.: Studiul prevalenţei markerilor serici ai infecţiei cu VHB la personalul medico-sanitar din Târgu-Mureş; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 1998, 44, 132-135.
99. Quale J.M., Landman D., Wallace B. *et al.*: Nosocomial hepatitis B virus transmission and fingerstick monitoring; *Am. J. Med.*, 1998, 105, 296-301.

100. Rafiroiu C., Rădulescu A., Bocşan I. *et al.*: Multiple cross-sectional survey of HBV infection among institutionalized children; *Roum. J. Gastroenterol.*, 1995, 4, 151-154.
101. Rădulescu A., Răfiroiu C., Bocşan I. *et al.*: Horizontal transmission of the hepatitis B virus infection in Romanian orphanages; *Rom. J. Gastroenterol.*, 1996, 5, 159-163.
102. Rădulescu A.: *Studiu epidemiologic şi clinic al infecţiei cu virusul hepatitei B în colectivităţi de tip închis pentru copii*, Teză de doctorat, UMF, Cluj-Napoca, 1998.
103. Rizzetto M., Balzola F.: The natural history of chronic viral hepatitis type B and D. În: *Acute and chronic liver diseases: molecular biology and clinics*, Ed. R. 104. Schmidt, Kluwer Academic Publ., Dordrecht, 1996, 27-34.
105. Sabău M., Căpâlnă E., Demeter S., Szilagy I.: Incidence of HBeAg in asymptomatic carrier mothers and vertical transmission; *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.*, Iaşi, 1979, 83, 259-262.
106. Sabău M.: *Epidemiologia hepatitei virale B*; Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1987.
107. Sabău M., Kiss E., Makai M. *et al.*: Infecţia nosocomială cu virusul hepatitei B. Prevalenţa markerilor serici virali şi incidenţa hepatitei B la cadre medicale; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 1988, 34, 140-145.
108. Sabău M., Golea C., Dănilă M., Hompoth A.: Ponderea infecţiilor cauzate de virusurile hepatitice în arealul Târgu-Mureş; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 1993, 38, 28-31.
109. Sabău M., Dănilă M., Golea C. *et al.*: Rolul virusurilor hepatitice B şi C în cronicizarea infecţiei hepatice; *Bacteriol.Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 2000, 45, 77-82.
110. Sabău M., Dănilă M., Golea C. *et al.*: Implicarea virusurilor hepatitice B şi C în determinismul hepatopatiilor clinice; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 1999, 45, 231-235.
111. Sabău M.: *Acut şi cronic în infecţiile hepatitice*, University Press, Târgu-Mureş, 2001, 23-40 şi 42-45.
112. Saraux J., Buffet C., Stienne J.: Hépatite virale chez le personnel de santé; *Press. Méd.*, 1995, 14, 971-975.
113. Schaefer E., Koeppen H., Wirth S.: Low level virus replication in infants with vertically transmitted fulminant hepatitis and their anti-HBe positive mothers; *Eur. J. Pediatr.*, 1993, 152, 581-584.
114. Seddigh-Tonekaboni S., Waters S. *et al.*: Effect of variants in the common a determinant on the antigenicity of hepatitis B surface antigen; *J. Med. Virol.*, 2000, 60, 113-121.
115. Shiratori Y., Shiina S., Masatoshi I. *et al.*: Characteristics difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C viral infection in Japan; *Hepatology*, 1995, 22, 1027-1033.
116. Spanache C.: *Markeri serologici ai hepatitelor virale B şi C în colectivităţi de copii neuropsihici*, Teză de doctorat, U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti, 1998.
117. Su Q., Schroeder C., Hofmann W. *et al.*: Expression of hepatitis B virus X protein in HBV-infected human livers and hepatocellular carcinomas; *Hepatology*, 1998, 27, 1109-1120.
118. Szanto P., Grigorescu M., Pascu O. *et al.*: Hepatitis B, C and D virus infection in chronic liver disease in Transylvania, Romania. Clinical correlations; *Rom. J. Gastroenterol.*, 1995, 4, 199-204.
119. Szmuness W., Prince A.: The epidemiology of serum hepatitis infections: a controled study in two closed institution; *Am. J. Epidemiol.*, 1971, 94, 585-595.
120. Szmuness W.: Hepatocellular carcinoma and HBV: evidence for a causal association; *Progr. Med. Virol.*, 1978, 24, 40-69.
121. Tang J., Hsu H., Lin H. *et al.*: Hepatitis B surface antigenemia at birth: a long-term follow-up study; *J. Pediatr.*, 1998, 133, 374-377.
122. Tsai S., Liaw Y.: Etiology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma; *Dig. Surg.*, 1995, 12, 7-15.
123. Tsai J., Jeng J., Ho M. *et al.*: Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study; *Br. J. Cancer*, 1997, 76, 968-974.
124. Voiculescu M.: *Actualităţi în hepatologie*, Ed. Infomedica, Bucureşti, 1996, 31-57.
125. Vlăduţiu D., Neamţu A., Fărcaş A. *et al.*: Infecţia cu virusurile hepatitice B şi C la bolnavii cu insuficienţă renală cronică hemodializaţi periodic; *Clujul Medical*, 1996, 69, 487-491.
126. Vranck R., Alsjahbane A., Meheus A.: Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates; *J. Viral. Hepat.*, 1999, 6, 135-139.
127. Wang J.S., Zhu Q.R.: Infection of the fetus with hepatitis Be antigen via the placenta; *Lancet*, 2000, 355, 989.
128. Zhang J.Y., Wang M., Lu W. *et al.*: A case-control study of hepatitis B and C virus infection as risk factor for hepatocellular carcinoma in China; *Int. J. Epidemiol.*, 1998, 27, 574-578.
129. Zhang Z.S., Torii N., Furusaka A. *et al.*: Structural and functional characterization of interaction between hepatitis B virus X protein and the proteasome complex; *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 5157-5165.
130. Zuckerman J.N.: Hepatitis B third-generation vaccines: improved response and conventional vaccine non-response-third generation pre S/S vaccines overcome non-response; *J. Viral. Hepat.*, 1998, 5 (Suppl. 2), 13-15.
131. Zuckerman A.J.: Effect of hepatitis B virus mutants on efficacy of vaccination; *Lancet*, 2000, 355, 1382-1384.
132. *** World Health Organization Expended Programme on Immunization. Global Advisory Group, *WER*, 1992, 3, 11-16.
133. *** Centers for Disease Control: General recommendations on immunisation, *MMWR*, 1994; 43, 6-7.
134. *** Ordinul MS nr. 1349/13.07.1995.
135. *** World Health Organisation: Prevention and control of hepatitis B in the community; *Communicable Diseases Series*, 1996, 1, 11.
136. *** *Prevenirea şi controlul hepatitei B*; Hanuaner J., Kane M., McCloy E., Meheus A., Roure C. (coord.), Jacqmain Ltd., Wilrijk, Belgia, 1996, 8-57.
137. *** Ordinul MS nr. 552, *Organizarea activităţii de supraveghere epidemiologică şi control a morbidităţii prin hepatita virală B şi evaluarea eficienţei măsurilor de prevenţie*; Bucureşti, 1998.
138. *** Hepatitis B virus infection; *Bull OMS*, 1998, 76, Suppl. 2, 152-153.

139. *** *Anuar de Statistică Sanitară*, Centrul de Calcul al MS, Bucureşti, 2000, 64-65.
140. *** Portofoliu de vaccinuri, firma GlaxoSmithKline, 2001, 1-7 şi 15-20.

Hepatita virală C

Date generale

Pasul important în delimitarea, pe criterii etiologice, din conglomeratul HNANB a unei noi hepatite, hepatita virală C (HVC), a fost făcut în 1989 când, prin metoda clonajului molecular, a fost identificat virusul hepatitei C (VHC) (14). Considerată iniţial ca o hepatită transmisă, aproape exclusiv (85-90%), prin sânge contaminat, astăzi s-a dovedit faptul că poate să apară şi sporadic la persoane fără antecedente transfuzionale, achiziţionată comunitar. Măsurile biologice de prevenire a infecţiilor hepatitice iniţiate în 1988 şi continuate ulterior, între care şi eliminarea produselor sangvine conţinând anticorpi anti-VHC, au redus semnificativ riscul de transmitere a VHC prin sângele contaminat, de la 6-7% în 1980 la sub 0,50% în prezent. Dominanta caracteristică a infecţiei cu VHC este evoluţia preponderent persistentă, silenţioasă din punct de vedere clinic, cu o tendinţă marcată de cronicizare şi malignizare. Se aproximează că 50% dintre infecţiile persistente evoluează spre hepatită cronică, 10-20% dintre hepatitele cronice trecând în ciroze. Incidenţa anuală a decompensării cirozelor, decompensări care pot conduce la deces, este de 2-5% dintre cazuri (30, 39, 88). CHP, consecutiv infecţiei cu VHC, este estimat la 3-5% pe an pentru zona Europei şi la 5-30% pentru Orientul îndepărtat (68). Prevalenţa anticorpilor anti-VHC variază, în limite largi, în funcţie de riscul la care sunt supuse unele grupuri populaţionale. Astfel, prevalenţa anticorpilor anti-VHC la hemofilici este de 80-90%; la utilizatorii de droguri injectabile, de 49-80%; la homosexuali, de 4-8%; la eterosexuali, cu parteneri multipli, de 2-8%; la pacienţi cu dializă iterativă, în medie de 30%; la pacienţi cu BTS, de 3-22% (4, 19, 24, 49, 52, 53, 58, 64, 78). La personalul care lucrează în sectorul sanitar, prevalenţa anticorpilor specifici este de 2-6%. Donatorii de sânge prezintă seroevidenţe pentru infecţia cu VHC între 0,01 şi 0,7% în Europa, 0,2 şi 0,3% în SUA şi Australia, în timp ce în Egipt prevalenţa se ridică la 17% (94). În România, valorile se înscriu între 1,8% şi 9,6% (Tabelul I).

Având în vedere faptul că donatorii de sânge sunt un grup populaţional supus unei preselecţii înainte de testarea anticorpilor anti-VHC, o imagine ceva mai reală o oferă studiile seroepidemiologice întreprinse în rândul populaţiei generale. S-a constatat, asemănător infecţiei cu VHB, o prevalenţă mai ridicată a infecţiei cu VHC la populaţia generală (2-5%) (60, 62, 67).

Datele existente atestă răspândirea ubicvitară a infecţiei cu VHC, cu diferenţe legate nu numai de grupuri populaţionale, dar şi de zone geografice. Pentru Europa, prevalenţa globală a infecţiei este foarte redusă (0,1%), în Anglia şi în ţările scandinave este mai ridicată, dar nu depăşeşte 0,5% în Europa de Vest, în timp ce în Europa de Sud este în medie de 3%, iar în ţările central şi est-europene depăşeşte această valoare. Se apreciează că există pe glob în jur de 100 de milioane de persoane infectate cu VHC (46).

Agentul etiologic

Virusul hepatitei C este prototipul genului *Hepacivirus*, aparţinând familiei *Flaviviridae*. Structural, VHC este constituit dintr-o parte centrală care conţine genomul şi un înveliş extern de natură lipidică, care este supus frecvent transformărilor, apărând mutante virale cu rol important în determinarea evoluţiei persistente a infecţiei.

Tabelul I
Prevalenţa posesorilor de anticorpi anti-VHC, la donatorii de sânge din România

Zona	Tehnica de detectare a anticorpilor anti-VHC		Autorul
	ELISA$_2$ (%)	ELISA$_2$+RIBA$_2$ (%)	
Iaşi	3,8	–	Iancu (40)
	4,5	–	Iancu (41)
		4,9	Iancu (41)
		9,6	Ivan (43)
Bucureşti	4		Buligescu (10)
Cluj	4,3		Neamţu (57)
	5,2		Neamţu (58)
	3,31-5		Rădulescu (70)
Târgu-Mureş	1,8		Kolumban 47)
	1		Golea (34)
Timişoara	1,7		Marincu (50)
	8,3		Roşiu (77)

O proprietate importantă a VHC este eterogenitatea genetică, rezultat al mutațiilor apărute în timpul replicării virale (genotip). Se cunosc 6 genotipuri şi 12 subtipuri a căror semnificație clinică nu a fost în întregime elucidată. S-a constatat că ele sunt în legătură cu expresia şi evoluția infecției cronice şi influențează eficiența tratamentului cu interferon. Astfel, genotipul **1b** este frecvent asociat cu HPT şi transplantul hepatic, se corelează cu rate mari de cronicizare, deoarece induce modificări mai severe ale țesutului hepatic, pacienții deținători ai acestui genotip au un răspuns moderat la tratamentul cu interferon (81). Asocierea genotipului **2** cu hepatitele imune a fost raportată, dar necesită confirmare, răspunsul la tratamentul cu interferon este bun (53). Alături de genotipurile **1a** şi **3**, genotipul **2** a fost depistat la narcomani cu administrare i.v. Ratele ridicate ale variabilității VHC şi distribuția geografică diferențiată vor crea dificultăți în obținerea unui vaccin eficace.

Genomul viral este un ARN monocatenar cu polaritate pozitivă, alcătuit din 9.400 nucleotide, nu conține oncogene şi nu se integrează în genomul celulei gazdă. Are un singur cadru translațional de citire care codează o proteină precursor scindată apoi proteolitic în *proteine structurale* ce formează particula virală şi *proteine nestructurale* ce participă la replicarea virusului. *Regiunea nestructurală* a genomului divizată în segmentele NS_2-NS_5 se presupune că deține elementele reglatorii pentru translație şi replicare. Au fost identificate proteinele C_{100}, C_{33}-c, C_{200}, 5-1-1 şi ARN polimeraza – ARN dependentă codificată de segmentul NS_5 (15). *Regiunea structurală* codează pentru proteina nucleocapsidică (C_{22}) şi pentru proteinele de membrană şi de anvelopă (gp33, gp35, gp70) şi este o regiune bine conservată, în timp ce secvența nucleotidică a proteinei de înveliş (E_1 şi E_2) diferă de la un izolat la altul. La extremitatea regiunii E_2 se găseşte regiunea hipervariabilă, unde se produc aproape 50% dintre modificările secvențiale. Ciclul replicativ al virusului are loc probabil în citoplasma celulei infectate şi constă în transcrierea catenei pozitive a ARN pe catena negativă, de pe care sunt transcrise catene noi pozitive (82). Nu au fost evidențiați intermediari replicativi de tip ADN sau forme integrate ale ARN-VHC în genomul gazdă.

Din cauza încorporării eronate a nucleotidelor în cursul replicării reverse, apar greşeli de copiere a mesajului genetic, pe care ARN-polimeraza nu are capacitatea de a le corecta. În urma defectelor de încorporare a nucleotidelor, apar tulpini virale cu proteinele anvelopei modificate, care nu mai sunt recunoscute de anticorpii neutralizanți, sustrăgându-se astfel controlului imun al gazdei. Mutantele sunt denumite *escape mutants*. Pot apărea şi mutante rezistente la acțiunea substanțelor antivirale, care apoi, prin selecție, se constituie în populație dominantă. Pentru că mutațiile VHC se acumulează de la o generație la alta, în fiecare persoană infectată poate exista o populație virală eterogenă, *cvasispecia*, pe care sistemul imun nu o poate anihila, cvasispeciile putând fi, de asemenea, considerate elemente ale cronicizării.

Pentru diagnosticul serologic al infecției cu VHC se folosesc metode indirecte (ELISA şi RIBA) care evidențiază anticorpii anti-VHC făcând apel la antigene virale obținute prin recombinare genetică şi clonare a unor segmente structurale şi nestructurale ale genomului (86). Tehnicile ELISA de generație I utilizează proteinele exprimate de regiunea NS_4 (5-1-1 şi C_{100-3}), cele de generația a II-a folosesc antigene sintetice nestructurale din segmentele NS_3 şi NS_4 (C_{33-c} şi C_{100-3}), precum şi proteina structurală C_{22}, testele de generația III-a includ şi regiunile de codificare ale ARN-polimerazei. Genomul viral poate fi detectat prin tehnica RT-PCR (amplificare genică după reverstranscriție) sau prin testul ADN ramificat (*brached DNA*). Virusul hepatitei C are o rezistență mică în mediul extern, motiv pentru care transmiterea este mai limitată decât a VHB, decontaminarea fiind posibil de realizat cu decontaminanții uzuali, utilizați în concentrații obişnuite.

Procesul epidemiologic

Sursele de virus sunt reprezentate de *bolnavii* cu hepatită acută, forma tipică sau atipică, cea atipică având importanță epidemiologică deosebită. Mai sunt considerați surse de virus pacienții cu HPT-C şi bolnavii cu hepatită cronică, ciroză şi CHP. În infecția acută, viremia survine la 1-2 săptămâni după contactul infectant, persistă 10-11 săptămâni, iar în infecția persistentă, viremia durează indefinit. Virusul a fost identificat în sânge, dar nivelul viremiei este mai redus decât în infecțiile cu VHD şi VHB (10^2-10^7 particule pe ml). În afara sângelui, VHC este prezent şi în unele fluide biologice (lichid oral, spermă, secreție vaginală, colostru, lacrimi), dar în cantități mai mici decât în sânge (31, 66).

Principalele surse de virus sunt *purtătorii de VHC*: purtătorii *preinfecțioşi*, purtătorii *foşti bolnavi* (convalescenți sau purtătorii cronici) şi purtătorii *sănătoşi*. Se estimează că există pe glob peste 170 milioane de purtători sănătoşi cronici, în țările Uniunii Europene numărul lor fiind de aproximativ 2,5 milioane (46). Viremia din infecția cronică cu VHC are nivel scăzut, motiv pentru care şi infectivitatea este mai redusă şi totodată este variabilă sau intermitentă.

Modurile şi căile de transmitere. Transmiterea se realizează prin *modul direct*, prin transfuzii de sânge, administrarea de factori antihemofilici, transplant de țesuturi şi organe, leziuni accidentale survenite în cursul actelor medicale, leziuni preexistente contaminate cu sânge şi, mai puțin frecvent, prin contact interuman, în condițiile vieții cotidiene.

Infecția posttransfuzională cu VHC era evaluată la 80-95% din totalul HPT, incidența acesteia scăzând simțitor după aplicarea metodelor de securizare a sângelui (testele surogat – ALAT şi anticorpi anti-HBc, respectiv testarea anticorpilor anti-VHC). Actualmente, riscul rezidual de transmitere posttransfuzional a VHC este estimat la 1 caz la 3000-6000 unități de sânge transfuzat (46, 71). Transplantul de organe, în condițiile testării prealabile a donatorului pentru anticorpii anti-VHC şi ARN-VHC, are un risc de transmitere virală nesemnificativă. *Transmiterea sexuală* s-a dovedit posibilă, riscul fiind ridicat când sunt asociați şi anumiți cofactori: infecția HIV, administrarea i.v. de droguri, existența unor afecțiuni venerice. Dacă sunt excluşi factorii de confuzie asociați expunerii sexuale, prevalența anticorpilor anti-VHC la partenerii sexuali ai persoanelor cu markeri pentru VHC variază între 5 şi 11%. Valori ridicate ale prevalenței s-au remarcat la pacienții cu BTS (3-21%), care au un risc de a se infecta

Tabelul II

Toxicomania – factor de risc pentru infecția VHC

Autorul	Nr. examinări	Antecedente de toxicomanie i.v. (%)	Riscul (OR)
Esteban (1991)	254	10	8,4
Serfaty (1993)	68	27	–
Roudot (1992)	41	24	13
Kaldor (1992)	220	48	6,3
Conry (1996)	248	42	12
Chiaramonte (1996)	98	10	10,2
Dubois (1997)	130	30	28
Altman (1999)	90	15,5	9,2
Minola (2000)	185	9,7	–

cu VHC de 19-20 de ori mai mare decât al persoanelor fără afecțiuni venerice. Eterosexualii cu parteneri multipli au prevalențe în jur de 3%, iar la homoxesuali ponderea infecției nu depăşeşte 1,5%, aceasta datorită conştientizării pericolului de transmitere sexuală a infecției HIV şi a respectării unor măsuri de precauție. Prevalența însă creşte până la 8% în cazul infecției duble VHC+HIV. Transmiterea *materno-fetală* rămâne încă o modalitate controversată, riscul în absența infecției HIV este relativ scăzut, dar nu exclus (33, 51, 93). Studii recente au pus în evidență la mai multe generații ale unei familii secvențe ADN complementare VHC, respectiv s-a constatat că secvențele genomice ale copiilor şi mamelor au avut o omologie de 94-98%. Se suspectează infectarea *in utero* sau în timpul naşterii. Transmiterea materno-fetală depinde de gradul viremiei (peste 10^7 cópii genomice/ml), antecedentele transfuzionale sau utilizarea i.v. de droguri de către gravidă şi de alimentația copilului. Cu toate că genomul viral a fost detectat în laptele matern, alimentația naturală nu s-a corelat cu transmiterea virusului (73, 87, 91). *Modul indirect* de transmitere se realizează prin instrumentar medical şi în măsură mai mică prin alte obiecte contaminate. Administrarea i.v. de droguri cu partajarea eventuală a seringilor este considerată un factor de risc major (Tabelul II).

Transmiterea *nosocomială* este mai frecvent posibilă în unități de dializă unde au fost semnalate valori de prevalență ridicate ale anticorpilor anti-VHC (5-90%) decelați la persoane cu dializă iterativă (4, 27, 80). Valori de prevalență, între 24 şi 81%, au fost notate şi la dializații din România (7, 9, 20, 78, 89). Infecția cu VHC poate fi transmisă şi prin endoscopie digestivă, mai ales când aceasta se asociază cu biopsia (61, 74).

Expunerea accidentală a personalului medical la materiale contaminate cu VHC nu reprezintă o modalitate majoră de transmitere, fiind estimată în medie la 2% (52, 54). Riscul de contaminare a cadrelor medicale, precum şi riscul realizat de tratamentele injectabile ambulatorii şi cele stomatologice sunt fără semnificație epidemiologică mare, datorită titrului relativ scăzut al virusului în sânge (24) (Tabelul III).

Analiza filogenetică a regiunilor hipervariabile ale genomului unor tulpini de VHC izolate de la membrii de familie contribuie la documentarea modalităților de trasmitere virală. Astfel, un grad mare de analogie a secvențelor nucleotidice constituie un argument pentru dovedirea difuziunii orizontale a VHC (36). Riscul de contaminare intrafamilială sau de colectivitate este mai important când sursa are HVC evolutivă, când

Tabelul III

Evaluarea riscului după expunerea accidentală la contactul cu sângele contaminat cu VHC, VHB şi HIV (după Hasselman – 37; Zarski – 92)

Virus	Riscul în conexiune cu modalitatea de transmitere virală			Riscul în conexiune cu produsul infectant		
	percutană (%)	Mucoase sau tegumente lezate	muşcătură	dovedit	posibil	nul
VHB	2-40	Necuantificat, probabil mai mare decât al VHC şi HIV	transmitere documentată, risc necuantificat	sânge, lichide biologice care conțin sânge	spermă, secreție vaginală, lichid oral	urină, fecale
VHC	2-8	Necuantificat, plauzibil	necuantificat, transmitere posibilă	sânge	lichide biologice care conțin sânge	urină, fecale
HIV	0,32	0,04%	necuantificat, posibil	sânge, lichide biologice care conțin sânge	spermă, secreție vaginală, LCR, lichid pleural şi amniotic	lichid oral, urină, fecale

încărcătura virală este mare, respectiv când nu sunt respectate condiţiile igienice, permiţându-se contaminarea unor suporturi materiale (jucării, periuţe de dinţi, lame de ras etc.). Existenţa unor microleziuni tegumentare contribuie, de asemenea, la transmitere, motiv pentru care se mai numesc transmiteri percutane minore.

Receptivitatea este generală, sunt afectate ambele sexe şi toate vârstele. Au fost delimitate o serie de grupuri cu risc sporit de a se infecta cu VHC. Între aceste grupuri se includ politransfuzaţii şi hemofilicii care în trecut au fost transfuzaţi cu plasmă proaspătă sau cu concentrate de factor VIII şi IX, posibil contaminate. Astăzi, riscul acestor persoane de a se infecta a fost redus simţitor, datorită înlocuirii factorilor coagulanţi cu produse recombinante şi prin „inactivarea” *in vitro* a produselor de sânge. Hemodializaţii şi pacienţii cu transplante de organe sunt supuşi riscului de contaminare prin transfuzii repetate, spitalizări multiple, prin organul transplantat sau prin aparatele de dializă. Utilizatorii de droguri injectabile, pacienţii cu BTS, promiscuitatea sexuală, partajul seringilor, condiţiile precare de sanitaţie reprezintă situaţii cu risc crescut de transmitere a VHC.

Imunitatea postinfecţie este greu de apreciat, anticorpii anti-VHC sunt prezenţi în organism concomitent cu viremia, nu sunt protectivi, în consecinţă reinfecţiile sunt posibile. Răspunsul imun celular este mediat de limfocitele T_c, el fiind însă insuficient pentru a produce *clearance*-ul VHC (12). Acest răspuns este limitat din cauza mutantelor („de scăpare imunologică”), consecinţă a variabilităţii genomului viral, şi din cauza existenţei surselor de virus reprezentate de mononuclearele periferice care pot constitui o cauză posibilă de reinfecţie (17).

Manifestările procesului epidemiologic. Infecţia cu VHC are o distribuţie universală. Cazurile acute manifeste clinic fiind rare, dimensiunile reale ale infecţiei au fost apreciate numai prin studii de seroprevalenţă. Ratele de infecţie sunt variabile, o seroprevalenţă între 0,5 şi 1% înregistrată în unele zone: Hong-Kong, Suedia, Australia, Africa de Sud indicând o evoluţie *sporadică* a procesului epidemiologic. Din punctul de vedere al extinderii geografice, *endemia* prin infecţia cu VHC, în urma testărilor efectuate la populaţia generală şi la donatorii de sânge, se poate delimita în 3 zone (46): cu endemie *mică* până la prevalenţa anticorpilor anti-VHC de 2,5%, *moderată* (2,5-5%) şi *înaltă* (5-15%) (Tabelul IV).

Genotipurile VHC au, de asemenea, o distribuţie geografică diferenţiată. Spre exemplu, în ţările vest-europene şi SUA sunt depistate mai ales subtipurile 1a, 1b, 2a, 2b şi 3a; în Europa de Sud şi Est, subtipul 1b; Orientul Apropiat şi Nordul Africii, subtipul 4a; Orientul Îndepărtat, genotipurile 1b, 2a, 2b. În România, 75% dintre tulpinile de VHC aparţin subtipului 1b (46, 59, 63). De asemenea, o persoană se poate infecta, în acelaşi timp, cu mai multe genotipuri, existând posibilitatea de suprainfecţie cu un genotip la persoane cronic infectate cu alte genotipuri. Acest fapt are repercusiuni asupra obţinerii de vaccinuri, care vor trebui că conţină material antigenic din mai multe genotipuri ale VHC.

Semne clinice de recunoaştere

Infecţia acută, autolimitantă, cu VHC are o frecvenţă de maximum 15-20% şi apare, de obicei, posttransfuzional, după o *incubaţie* de 6-8 săptămâni, având manifestări clinice nerelevante (8, 13, 26). Cele mai multe dintre infecţii sunt subclinice sau inaparente, icterul apare la mai puţin de 1/4 dintre pacienţii simptomatici. În *faza de invazie*, debutul se poate manifesta prin artralgii, exantem papular sau papulo-vezicular, uneori pruriginos. Febra apare rar, iar hepatomegalia este prezentă la mai puţin de 1/3 dintre pacienţi. Este prezentă crioglobulinemia, 1-2% dintre aceşti pacienţi pot prezenta purpură, vasculită, fenomene de neuropatie periferică. Modificările biochimice şi prezenţa ARN-VHC sunt tranzitorii. Vindecarea infecţiei acute apare consecutiv dispariţiei genomului viral din ser şi ficat şi apariţiei anticorpilor anti-VHC (anticorpi faţă de antigenele C_{22}, C_{33}, C_{100}) care persistă 3-4 ani (29, 85) (Fig. 1).

Viremia de durată şi seroconversia sunt elemente de diferenţiere între forma autolimitantă şi hepatita cronică

Tabelul IV

Zone de endemicitate ale infecţiei cu VHC (după Koff – 46; Pagliaro – 62).

Endemicitate	Ţara	Seroprevalenţă (%)
mică (1-2,5%)	Bazinul Mediteranean	1,7
	SUA	1,8
	Etiopia	2
	Taiwan	2,5
medie (2,5%-5%)	Yemen	2,6
	Sudan	3
	Peru	3
	Japonia	4
	Senegal, Tunisia, Burundi	4
mare (>5%)	Filipine	6
	Zair	6
	Libia	8
	Egipt	14
	Camerun	15

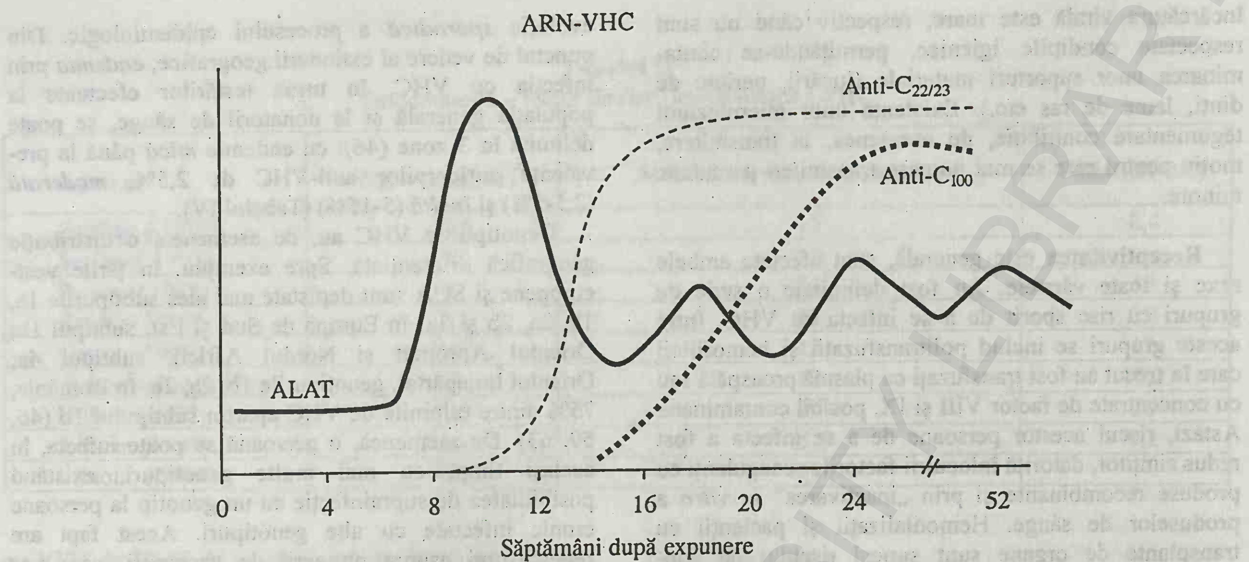


Fig. 1. *Hepatita virală C acută cu evoluţie autolimitantă*

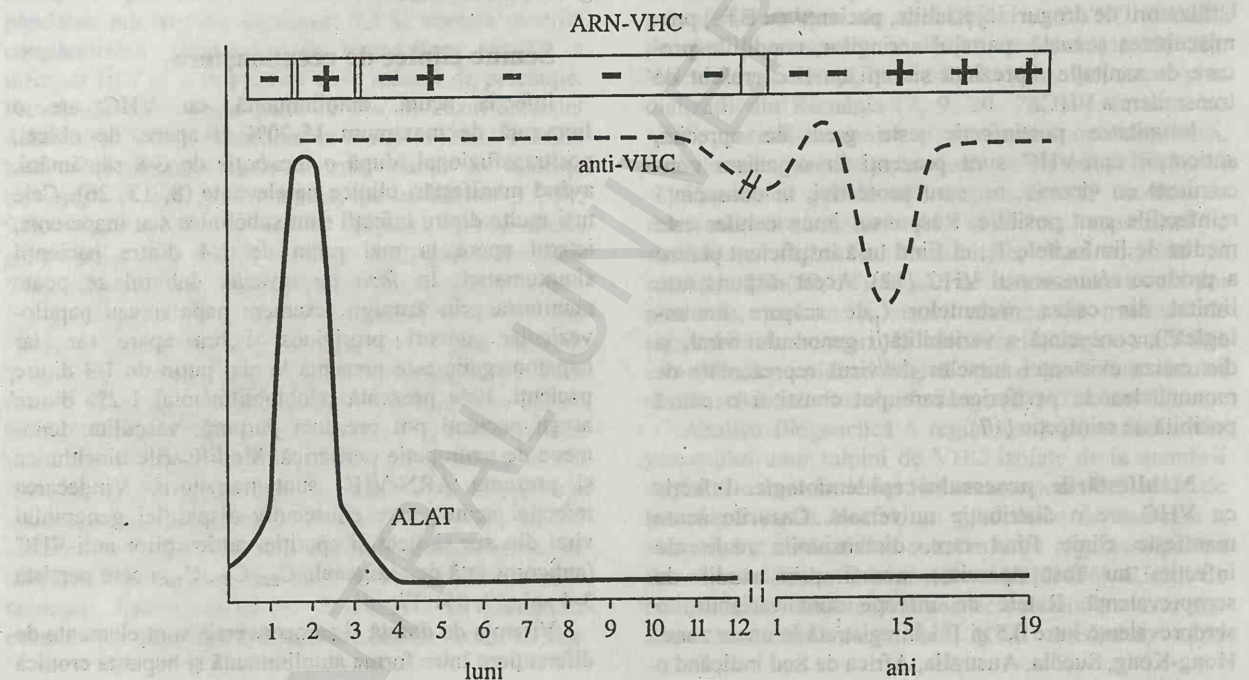


Fig. 2. *Infecţia cu VHC aparent acută*

mascată de o fază incipientă acută, în care apar o alternanţă a pozitivităţii genomului viral şi persistenţa anticorpilor anti-VHC la titruri ridicate, modificările histologice fiind cele specifice hepatitei cronice. Pot apărea şi forme severe, fulminante, cu insuficienţă hepatică majoră şi sfârşit letal (Fig. 2).

Caracteristică pentru infecţia cu VHC este tendinţa spre persistenţă (80-85% dintre cazuri). Viremia în această formă evolutivă este de lungă durată. Din punct de vedere clinic, infecţia este silenţioasă, transaminazele serice sunt constant ridicate, dar cu valori oscilante, genomul viral este prezent, la fel şi anticorpii anti-VHC, care se menţin timp îndelungat (2, 5) (Fig. 3). Evoluţia infecţiei este lentă, de lungă durată, stadiul final al istoriei naturale a infecţiei VHC persistente este reprezentat de ciroză şi CHP, care pot să apară după 28-30 de ani de la infecţia primară (25, 62, 66, 75). Media cronicizării, mai ales după HPT, a fost apreciată la 67-69% (23, 61), iar riscul hepatitei cronice de a evolua spre ciroză, la aproximativ 10-20% (18, 25) (Fig. 4). Inducerea cirozei este dependentă de durata infecţiei virale, superioară unei perioade de 20 de ani, vârsta la care are loc infecţia, mai mare de 40 ani, şi alcoolismul cronic. Ciroza poate să se complice cu hipertensiune portală, insuficienţă hepato-celulară şi CHP; parenchimul cirotic este considerat un stadiu pre-cancerigen.

Principalele variabile care intervin în cronicizarea infecţiei VHC sunt (79): *vârsta* la care are loc infecţia – este un factor predictiv al evoluţiei spre ciroză, la tineri cursul este de lungă durată, în timp ce la bătrâni, trecerea spre ciroză este de mai scurtă durată (25, 44, 62); *sexul* – mai afectat este cel masculin, progresia anuală spre apariţia cirozei este de 10 ori mai mare la bărbaţi decât la femei (22); *alcoolismul cronic* – relaţia consum de alcool-ciroză a fost dovedită, persoanele cu evidenţe serice de infecţie cu VHC care consumă zilnic 50-80 gr. alcool evoluează rapid spre ciroză (6, 69, 84); alcoolul şi virusurile hepatitice sunt sinergic hepatotoxice, ceea ce explică şi rata mare a cirozelor la

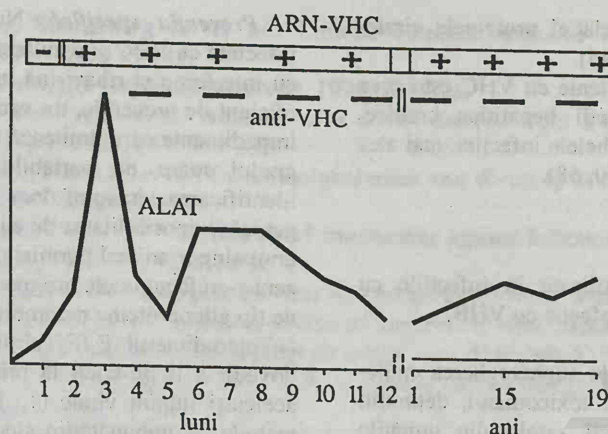


Fig. 3. *Hepatita virală C cronică*

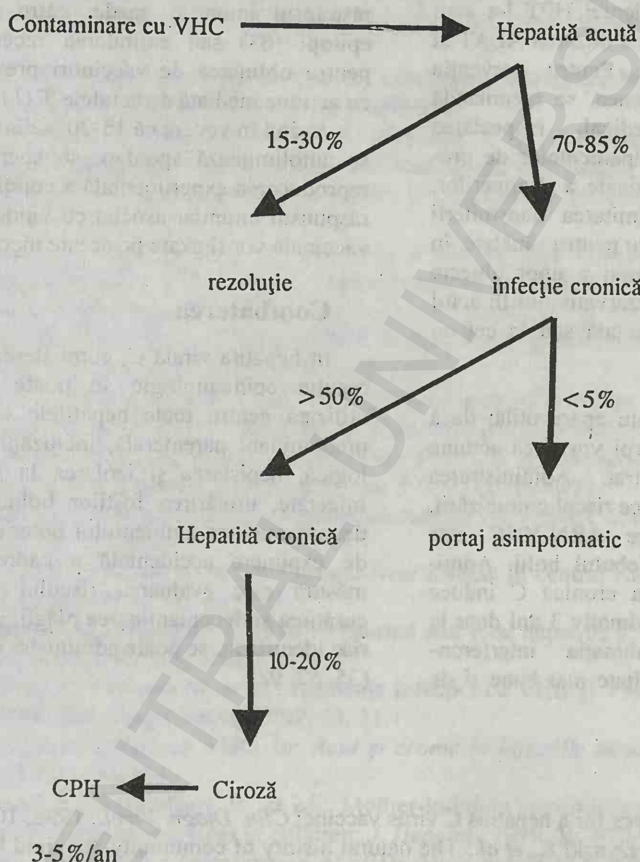


Fig. 4. *Evoluţia naturală a infecţiei produsă de VHC – după Pol (68).*

persoanele cu ambii factori de risc prezenţi (32); *leziunile histologice hepatice* avansate, cu fibroză intensă şi extinsă, contribuie la instalarea cirozei în 10-15 ani (68, 69); *încărcătura virală* se corelează cu ponderea hepatocitelor infectate, viremia ridicată fiind un factor de prognostic al cronicizării şi al gravităţii leziunilor hepatice (76); *genotipul şi cvasispeciile VHC* intervin în sensul că există o asociere a genotipului 1b atât cu un profil evolutiv sever (3, 6, 28, 55), fapt neconfirmat însă de unele cercetări (68, 72), cât şi cu o tendinţă marcată de cronicizare; prevalenţa genotipului 1b în hepatitele cronice variază între 30 şi 80%, şi în ciroze între 40 şi 90% (6); este tot mai frecvent subliniat şi rolul cvasispeciilor în imprimarea unei evoluţii cronice a infecţiei C (38, 64); *infecţiile hepatitice multiple* cresc efectul lezional asupra hepatocitelor, contribuind la instalarea cirozei (79).

Relaţia dintre CHP şi VHC a fost suspectată, deorece s-a constatat o prevalenţă ridicată a anticorpilor anti-VHC în CHP, de până la 70% în Japonia şi China (48). În general, se acceptă mecanismul indirect de acţiune a VHC în carcinogeneza hepatică, prin accelerarea evoluţiei hepatitei cronice spre ciroză şi CHP (90). Procesul este de lungă durată, de la infecţia primară la apariţia CHP durând 28-30 de ani. În ceea ce priveşte mecanismul oncogenic direct al VHC, deşi suspectat, nu a fost pe deplin dovedit. Se consideră că VHC nu este intrinsec carcinogen, apariţia CHP fiind legată de variabilitatea genetică a virusului, în particular de cvasispeciile virale, cât şi de natura relaţiilor

virus-organism gazdă, a interrelației proteinele virale-proteinele gazdei infectate (38, 45).

Prognosticul infecției persistente cu VHC este ceva mai bun decât al altor infecții hepatitice cronice, mortalitatea este cauzată de sechelele infecției, mai ales de cirozele decompensate (45, 60, 68).

Prevenția

Prestațiile preventionale utilizate în infecțiile cu VHC sunt similare cu cele din infecția cu VHB.

Prevenția generală constă în supravegherea epidemiologică a grupurilor cu risc: toxicomanii, deținuții, bolnavii psihici instituționalizați, copiii din unitățile medico-sociale de îngrijire, pentru reducerea sau eliminarea riscurilor de transmitere a virusului. Cel mai mare impact asupra scăderii prevalenței HPT l-a avut *screening*-ul donatorilor care implică dozarea ALAT și depistarea anticorpilor anti-VHC. Pentru prevenția transmiterii nosocomiale, de asemenea, se recomandă sterilizarea instrumentarului medical, respectarea regulilor de asepsie, utilizarea echipamentelor de protecție, introducerea supravegherii locale a expunerilor, diminuarea practicilor cu risc. Limitarea transmiterii *orizontale* se va realiza prin educație pentru sănătate, în sensul interzicerii utilizării în comun a unor obiecte personale, a necesității folosirii prezervativului în actul sexual cu o persoană dovedit infectată sau la cei cu parteneri sexuali multipli.

Prevenția specială cu Ig std. nu apare utilă; dacă IgHC cu un titru ridicat de anticorpi vor avea acțiune protectivă rămâne de demonstrat. Administrarea interferonului în infecția acută reduce riscul cronicizării, fiind indicat pacienților la care ARN-VHC este detectabil peste 1-2 luni de la debutul bolii. Administrarea de interferon în hepatita cronică C induce remisie pentru o perioadă de aproximativ 3 ani doar la 20-30% dintre pacienți. Combinația interferon-ribavirină se pare că produce rezultate mai bune și de mai lungă durată.

Prevenția specifică. Numărul mare de persoane infectate cu VHC și rezultatele limitate ale tratamentului cu interferon și ribavirină impun obținerea unui mijloc eficient de prevenție, un vaccin anti-VHC. Există unele impedimente care limitează realizarea acestui deziderat: gradul mare de variabilitate al proteinelor virale, identificarea virusului doar prin tehnica de amplificare genică; imposibilitatea de cultivare a virusului; existența unui singur animal permisiv – cimpanzeul. Până în prezent s-au făcut unele progrese în obținerea de imunogeni de tip glicoproteine recombinante. Cimpanzeii imunizați cu eterodimerul E_1/E_2 obținut prin recombinare s-au dovedit a fi protejați la reinfecția cu doze reduse ale aceleiași tulpini virale (1, 16). S-au căutat o serie de metode de îmbunătățire și/sau modelare a răspunsului imun la vaccinurile recombinante, de exemplu obținerea unui vector plasmidic multigenic care să direcționeze răspunsul imun al gazdei către cei mai imunogeni epitopi (63) sau extinderea receptorului de epitopi pentru obținerea de vaccinuri prevențional-terapeutice cu acțiune mediată de celulele T (11).

Având în vedere că 15-20% dintre infecțiile cu VHC se autolimitează spontan, se speră că va fi posibilă reproducerea experimentală a condițiilor care determină răspunsul imunitar asociat cu vindecarea, și preparatele vaccinale vor fi axate pe aceste mecanisme (42).

Combaterea

În hepatita virală C, combaterea manifestărilor procesului epidemiologic se poate realiza pe schema utilizată pentru toate hepatitele virale cu transmitere predominant parenterală, incluzând ancheta epidemiologică, depistarea și izolarea la spital a persoanelor infectate, urmărirea foștilor bolnavi și a contacților, decontaminarea ambientului bolnavilor (35, 56). În caz de expunere accidentală a cadrelor sanitare, prima măsură este evaluarea riscului infecțios al sursei, curățirea și decontaminarea plăgii, iar dacă sursa este cu risc identificat, se poate administra de urgență interferon (35, 52, 92).

Bibliografie

1. Abrignani S., Rosa D.: Perspectives for a hepatitis C virus vaccine; *Clin. Diagn. Virol.*, 1998, 10, 181-185.
2. Alter M.J., Margolis H.S., Krawezynski K. *et al.*: The natural history of community-acquired hepatitis C in United States; *N. Engl. J. Med.*, 1992, 32, 1899-1905.
3. Alter M.J., Kruszon-Moran D., Mainan O.V.: The prevalence of hepatitis C virus infection in United States 1988 through 1994; *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 556-562.
4. Ambuhl P.M., Binswanger U., Renner E.L.: Epidemiology of chronic hepatitis B and C among dialysis patients in Switzerland; *Sch. Med. Woch.*, 2000, 130, 341-348.
5. Barrera J.M., Bruguera M., Ercilla M.G. *et al.*: Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfuzion hepatitis C; *Hepatology*, 1995, 21, 639-644.
6. Bellentani S., Pozzato G., Saccoccio G. *et al.*: Clinical course and risk factors of HCV related liver disease in general population: report from the Dionysos study; *Gut*, 1999, 44, 874-880.
7. Bocșan I., Neamțu A., Rădulescu A. *et al.*: Studiul markerilor infecției cu virusurile hepatitice B, C, D la politransfuzați; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 1995, 40, 109-113.
8. Bodossian P.: Hépatite C: une priorité de santé publique; *Rev. Prat.* (*Méd. Gén.*)., 2000, 14, 662-666.
9. Buligescu L., Constantinescu S., Topală D. *et al.*: Hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis C virus – markers at chronic hemodialyses patients and the staff of the hemodialysis center; *J. Hepatol.*, 1993, 18 (Suppl. I), S102.
10. Buligescu L., Ștefan D., Topală D.: The significance of anti-VHC antibody in a Romanian hepatology department; *J. Hepatol.*, 1994, 21 (suppl.1), S100.
11. Chang K.M., Gruener N.H., Southwood S. *et al.*: Identification of HLA-A3 and –B7-restricted CTL response to hepatitis C virus in patients with acute and chronic hepatitis C; *J. Immunol.*, 1999, 162, 1156-1164.

12. Chen M., Sallberg A., Sonnerborg A. *et al.*: Limited humoral response in hepatitis C virus infection; *Gastroenterology*, 1999, 116, 135-143.
13. Chiotan M.: *Boli Infecţioase*, Ed. Naţional, Bucureşti, 1999, 325-371.
14. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J. *et al.*: Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome; *Science*, 1989, 244, 359-362.
15. Choo Q.L., Richman K.H., Han J.H. *et al.*: Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, U.S.A., 1991, 88, 2451-2455.
16. Choo Q.L., Kuo G., Ralston R. *et al.*: Vaccination of chimpanzee against infection by the hepatitis C virus; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, U.S.A., 1994, 91, 1294-1298.
17. Cohen P.: Les manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C; *Presse. Méd.*, 2000, 29, 209-214.
18. Datz C., Cramp M., Haas T. *et al.*: The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A non-B hepatitis in plasmapheresis center; *Gut*, 1999, 44, 563-567.
19. Dănilă M., Ilcuş R., Golea C.: Infecţia cu VHB şi VHC la pacienţi cu boli transmise sexual; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 1997, 43, 31.
20. Dănilă M., Golea C., Georgescu D. *et al.*: Prevalenţa infecţiei cauzată de virusul hepatitei C la unele grupe populaţionale din judeţul Mureş; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 2000, 46, 74-77.
21. Desenclos J. G.: Epidémiologie de l'hépatite C; *Rev. Pract.*, 2000, 50, 1066-1070.
22. Deuffic S., Buffat L., Poynard T. *et al.*: Modeling the hepatitis C virus epidemic in France; *Hepatology*, 1999, 29, 1596-1601.
23. Di Bisceglia A.M., Goodman Z.D., Ishak K.G. *et al.*: Long-term clinical and histopathological follow up of chronic posttransfusion hepatitis; *Hepatology*, 1991, 14, 969-974.
24. Dubois F., Desendos J.C., Mariotte N. *et al.*: Hepatitis C in a French population-bassed survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotyp distribution and risk factors; *Hepatology*, 1997, 25, 1490-1496.
25. Dusheiko G.M.: The natural course of chronic hepatitis C: implications for clinical practice; *J. Viral. Hepat.*, 1998, 5 (Suppl.1), 9-12.
26. Esteban J.I., Camps J., Genescà J. *et al.*: Hepatitis C and B: new developments. În: *Blood Safety: current challenger*; Nance S.J. (coord.), American Association of Blood Banks, Bethesda, SUA, 1992, 45-67.
27. Esteban R.: Epidemiology of hepatitis C virus infection; *J. Hepatol.*, 1993, 17, 563-566.
28. Fan X., Solomon H., Poulos J.E. *et al.*: Comparison of geneticeterogeneity of hepatitis C viral RNA in liver tissue and serum; *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 1347-1354.
29. Fanning L.J., Levis J., Kenny-Walsh E. *et al.*: Viral clearance of hepatitis C (1b) infection: relationship with human leukocyte antigen class II in a homogeneous population; *Hepatology*, 2000, 31, 1334-1337.
30. Fattovich G., Giustina G, Degos F. *et al.*: Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients; *Gastroenterology*, 1997, 112, 463-472.
31. Feuch H.H., Polywka S., Zöllner B. *et al.*: Greater amount of HCV-RNA in tears compared to blood; *Microbiol. Immunol.*, 1994, 38, 157-158.
32. Frieden T.R., Ozick L., McCord C. *et al.*: Chronic liver disease in central Harlem: The role of alcohol and viral hepatitis; *Hepatology*, 1999, 29, 883-888.
33. Geulen O., Hansmann M., Offergeld R. *et al.*: Maternal and fetal hepatitis C virus exposure by intrauterin transfusion; *Lancet*, 2000, 355, 1887-1888.
34. Golea C., Kolumban P., Halmen M. *et al.*: Incidenţa infecţiei cu VHB şi VHC la donatorii de sânge; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 1997, 43, 31.
35. Golea C.: Profilaxia infecţiilor cu VHC. În: *Acut şi cronic în infecţiile hepatitice*; Sabău M.; University Press, Târgu-Mureş, 2001, 146-154.
36. Halfon P., Quentin Y., Roquelaure B. *et al.*: Mother-to-infant transmission of HCV: molecular evidence of superinfection by homologous virus in children; *J. Hepatol.*, 1999, 30, 970-978.
37. Hasselholm H.M., Hofmann F.: Transmission of HBV, HCV and HIV by infected medical personnel: a review; *Chirurg*, 2000, 71, 389-395.
38. Hayashi J., Furusyo N., Ariyama I. *et al.*: A relationship between evolution of hepatitis C virus variants, liver damage and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 1523-1527.
39. Hu K.Q., Tong M.J.: The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States; *Hepatology*, 1999, 29, 1311-1316.
40. Iancu L., Turcu T., Apetrei C. *et al.*: Prevalenţa anticorpilor faţă de virusul hepatitei C la bolnavi cu hepatită post-transfuzională şi la donatorii de sânge din Moldova; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 1993, 38, 76-80.
41. Iancu L., Turcu S., Porumb S. *et al.*: Hepatita post-transfuzională acută: rolul major al virusului hepatitei C; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 1995, 41 (Suppl. 1), 150-151.
42. Inchauspe G.: La recherche vaccinale contre l'hépatite C; *Rev. Prat.*, 2000, 50, 1104.
43. Ivan A., Azoicăi D., Filimon R. *et al.*: Contribuţii la cunoaşterea unor aspecte epidemiologice şi a prevalenţei posesorilor de markeri pentru virusul hepatitei C la unele categorii populaţionale în perioada 1994-1997 în judeţul Iaşi; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 1998, 43, 275-279.
44. Kaba S., Dutta U., Byth K. *et al.*: Molecular epidemiology of hepatitis C in Australia; *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1998, 13, 914-920.
45. Kobayashi M., Ikeda K.: Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japonese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis; *Cancer*, 2000, 88, 2471-2477.

46. Koff R.S.: Hepatitis C. În: *Infectious Disease*; Gorbach S.L., Barlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), Saunders Co., Philadelphia, 1998, 894-871.
47. Kolumban P., Halmen M.: Prevalența infecției VHC la donatorii de sânge; în cadrul *Sesiunii ISPCM Târgu-Mureș*, mai 1993, vol. rezumate, 84.
48. Lei X.Z., Naitoh S., Deng X.W. *et al.*: Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population and patients with liver disease in China; *Hepat. Res.*, 1999, 14, 135-143.
49. Marcellin P., Bemuan J., Martinot-Peignoux M. *et al.*: Prevalence of hepatitis C virus infection in asymptomatic anti-HIV 1 negative pregnant women and their children; *Dig. Dis. Sci.*, 1993, 38, 2151-2155.
50. Marincu I., Jenariu S., Dragomirescu M. *et al.*: Prevalența anti-VHC la donatorii de sânge; *Revista de Medicină și Farmacie*, Târgu-Mureș, 1995, 41 (Suppl.1), 154-155.
51. Menendez C., Sanchez-Tapias J.M., Kahigwa H. *et al.*: Prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis viruses B, C and E in Southern Tanzania; *J. Med. Virol.*, 1999, 58, 215-220.
52. Mills P., Thorburn D., McCruden E. A.: Occupationally acquired hepatitis C infection; *Rev. Med. Microbiol.*, 2000, 11, 15-22.
53. Minola E., Fralassetti O., Suter F.: Cource of HCV infection in a cohort of asymptomatic viremic patients; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6 (Suppl. 1), 16.
54. Moens G., Vranckx R., Greef L. *et al.*: Prevalence of hepatitis C antibodies in a large sample of Belgian health care markers; *Infect. Contr. Hospit. Epidemiol.*, 2000, 21, 209-212.
55. Moreau de Gerbehaye A. J., Bodeus M., Goubau P.: Age trend of hepatitis C genotype distribution in Belgium; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6 (Suppl.1), 17-18.
56. Moyer L. A., Mast E. E., Alter M. J.: Hepatitis C: Part II. Prevention counceling and medical evaluation; *Am. Fam. Physician.*, 1999, 59, 349-354.
57. Neamțu A., Badea O., State D. *et al.*: Hepatitis C virus infection in Transylvania, Romania; *J. Hepatol.*, 1994, 21 (supl.1).
58. Neamțu A., Cozgarcea R., State D. *et al.*: Prevalența virusurilor hepatitice C și B la pacienți cu boli cu transmitere sexuală din Cluj; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 1995, 40, 115-118.
59. Negruțiu L., Raffi F., Alexandrescu L.: Răspunsul imun periferic celular și genotipul viral în hepatopatii cronice cu VHC; în cadrul celui de-al 8-lea Congres Național de boli infecțioase, Mangalia, mai 2000, vol. rezumate 79.
60. Osella A.R., Misciagna G., Guerra V.M. *et al.*: Hepatitis C virus infection and liver-related mortality: a population-based cohort study in Southern Italy; *Int. J. Epidemiol.*, 2000, 29, 922-927.
61. Ouzan D: Risque de transmission du VHC lors d'une endoscopie digestive; *Presse. Méd.*, 1999, 28, 1091-1094.
62. Pagliaro L., Peri V., Linea C. *et al.*: Natural history of chronic hepatitis C; *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, 31, 28-44.
63. Papa S., Rinaldi M., Mangia A. *et al.*: Development of a multigenic plasmid vector for HCV DNA immunization; *Res. Virol.*, 1998, 149, 315-319.
64. Pariente A.: Le traitement de l'hépatite C par l'interféron réduit-il le risque de survenue du carcinome hépatocellulaire?; *Rev. Prat. (Méd. Gén.)*, 2000, 14, 665-666.
65. Patti A.M., Santi A.L., Pompa M.G. *et al.*: Viral hepatitis and drugs. A continuing problem; *Int. J. Epidemiol.*, 1993, 22, 135-139.
66. Persico T., Thiers V., Tuven R. *et al.*: Absence of detectable HCV-RNA in seminal, plasma and spermatozoa of HCV viremic patients; *Hepatology*, 1995, 360, 64-67.
67. Persico M., Persico E., Suozzo R. *et al.*: Natural history of hepatitis C virus carrier with persistently normal aminotransferase levels; *Gastroenterology*, 2000, 118, 760-764.
68. Pol S., Zylberberg H.: Formes cliniques et évolution de l'hépatite C; *Rev. Pract.*, 2000, 50, 1083-1088.
69. Poynard T., Bedossa P., Opolon P.: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C; *Lancet*, 1997, 349, 825-837.
70. Rădulescu A.: *Studiu epidemiologic și clinic al infecției cu virusul hepatitei B în colectivități de tip închis pentru copii*; Teză de doctorat, UMF „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 1998.
71. Rădulescu A.: Hepatita acută virală. În: *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*; sub red. Bocșan I.S.; Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 1999, 300-306.
72. Reid A.E., Koziel M.J., Aiza I. *et al.*: Hepatitis C virus genotypes and viremia and hepatocellular carcinoma in United States; *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 1619-1626.
73. Resti M., Azzari C., Mannelli F. *et al.*: Mother to child transmission of hepatitis C: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV 1; *BMJ*, 1998, 317, 437-440.
74. Rey J.F., Halfon P., Feryn J.M. *et al.*: Risque de transmission du virus de l'hépatite C par l'endoscopie digestive; *Gastroenterol Clin Biol*, 1995, 19, 346-349.
75. Rodger A.J., Thomson J.A., Thomson S.C. *et al.*: Assessment of long-term outcomes of hepatitis C virus infection in a cohort of patients with acute hepatitis in 1971-1975: Results of a pilot study; *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, 14, 269-273.
76. Rodriguez-Inigo E., Bartolome J., Delucas S. *et al.*: Histological damage in chronic hepatitis C is not related to the extent of infection in the liver; *Am. J. Pathol.*, 1999, 154, 1877-1881.
77. Roșiu N., Pop O., Cioflec D. *et al.*: Infecții hepatitice la politransfuzați; *Revista de Medicină și Farmacie*, Târgu-Mureș, 1995, 41 (Suppl.1), 153-154.
78. Sabău M., Dănilă M., Golea C. *et al.*: Rolul virusurilor hepatitice B și C în cronicizarea infecției hepatitice; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, București, 2000, 45, 77-82.

79. Sabău M.: Istoria naturală a infecţiilor cu VHC. În: *Acut şi cronic în infecţiile hepatitice*; sub red. Sabău M., University Press, Târgu-Mureş, 2001, 111-130.
80. Salama G., Rostaing L., Sandres K. *et al.*: Hepatitis C virus infection in French hemodialysis unit: A multicenter study; *J. Med. Virol.*, 2000, 61, 44-51.
81. Samuel D, Feray C.: Diagnostic et prise en charge des hépatites chroniques; *La Lettre de l'Infectiologue*, 1997, 12, 12-17.
82. Shimizu Y.K., Iwamoto A., Hijikata M. *et al.*: Evidence for *in vitro* replication of hepatitis C virus genome in a human T-cell line; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, 1992, 89, 5477-5481.
83. Streinu-Cercel A., Colţan G., Neamţu A. *et al.*: Genotiparea virusului hepatitei C în România; *Medical Update*, 1999, 2, 133-134, 149.
84. Tagger A., Donato F., Ribero M.L. *et al.*: Case-control study on HCV as a risk factor for hepatocellular carcinoma: the role of HCV genotype and the synergism with HBV and alcohol; *Int. J. Cancer*, 1999, 81, 695-699.
85. Thomas D. L., Astemborski J., Rai R. M. *et al.*: The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral and environmental factors; *JAMA*, 2000, 284, 450-456.
86. Toma F.: Etiologia şi diagnosticul hepatitei C. În: *Acut şi cronic în infecţiile hepatitice*; sub red. Sabău M., University Press, Târgu-Mureş, 2001, 99-111.
87. Tovo P.A., Palomba E., Ferraris G. *et al.*: Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfected with HIV type 1; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25, 1121-1124.
88. Trinchet J. C.: Cirrhoses liées au virus de l'hépatite C; *Rev. Pract.*, 2000, 50, 1094-1098.
89. Vlăduţiu D., Neamţu A., Fărcaş A. *et al.*: Infecţia cu virusurile hepatitice B şi C la bolnavi cu insuficienţă renală cronică hemodializaţi periodic; *Clujul Medical*, 1996, 69, 487-491.
90. Voiculescu M., Topală D.: *Actualităţi în hepatologie*; sub red. Voiculescu M., Ed. Infomedica, 1996, 59-85.
91. Zanetti A.R., Tanzi E., Paccagnini S. *et al.*: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus; *Lancet*, 1995, 345, 289-291.
92. Zarski J.P., Maynard-Muet M., Leroy V.: Exposition accidentelle au virus de l'hépatite C: les mesures à prendre; *Rev. Prat.* (*Méd. Gén.*), 1998, 12, 23-26.
93. *** American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: Hepatitis C infection; *Pediatrics*, 1998, 101, 481-485.
94. *** CDC: Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus infection and HCV-related chronic disease; *MMWR*, 1998, 47, 1-9.

Hepatita virală D

Date generale

În anul 1997, Rizzetto (37) a descris un sistem antigen-anticorpi asociat infecţiei cu VHB, dar diferit de antigenele şi anticorpii acestuia, pe care l-a numit *sistemul antigenic delta.* Antigenul delta, suspectat iniţial ca fiind o variantă antigenică a nucleocapsidei VHB, s-a dovedit a fi un virus defectiv, fără anvelopă, încapsidarea fiind realizată de AgHBs al VHB, denumit *virusul hepatitei D* (VHD) (7, 38, 39). Replicarea virusului şi iniţierea infecţiei se pot realiza numai în situaţia afectării concomitente a organismului de către VHD şi VHB, respectiv dacă VHD se suprapune peste o infecţie VHB cronică. Studii epidemiologice, efectuate în diverse zone geografice, au arătat că asocierea dintre VHD şi VHB este variabilă, infecţia cu VHD, universal răspândită, manifestându-se mai ales endemic şi sporadic. Există, în general, o superpozabilitate a zonelor cu circulaţie a ambelor virusuri, cu unele excepţii în care infecţia VHB este înalt endemică, în timp ce prevalenţa anticorpilor anti-VHD este redusă, cum se întâlneşte în Taiwan.

Circulaţia diferenţiată a VHD permite zonarea geografică a infecţiei, fiind recunoscute astfel două tipuri de zone: *endemice*, unde au fost înregistrate rate ridicate atât ale infecţiei acute, cât şi ale posesorilor de anticorpi anti-VHD, zone care includ bazinul Mării Mediterane, fosta URSS, Africa Centrală, Orientul Mijlociu, bazinul Amazonului (17, 39), şi *sporadice* (America de Nord, Europa de Nord, Vest şi Centrală, Australia, Japonia), zone în care sunt afectate unele grupuri cu risc: narcomanii, hemofilicii, persoanele cu dializă iterativă, deţinuţii şi unde este prevalentă transmiterea percutană a virusului (8, 12, 20, 27, 29, 39, 44).

Circulaţia VHD, în România, este dovedită prin detectarea markerilor în: hepatitele acute (18-33%); la purtători de AgHBs, donatori de sânge, populaţie generală (2-10,9%); în hepatitele cronice (10-54%) (2, 3, 4, 10, 15, 18, 19, 23, 31, 32, 33, 42, 46, 49, 53).

Clearance-ul natural al AgHBs, scăderea infecţiei VHB consecutivă vaccinării anti-VHB şi reducerea în consecinţă a portajului cronic, precum şi îmbunătăţirea condiţiilor socioeconomice au condus la modificări în procesul epidemiologic al HVD. Asemenea modificări au fost notate în zona Mării Mediterane (40, 41, 43, 48) unde s-a constatat o scădere evidentă a incidenţei HVD acute, o diminuare a prevalenţei posesorilor de anticorpi anti-VHD, infecţia cu VHD manifestându-se actualmente preponderent prin ciroză, atribuită pacienţilor care au achiziţionat infecţia cu VHD cu decenii în urmă, când difuzibilitatea infecţiei VHB era mare în această zonă. Pe glob, ponderea infecţiei VHD rămâne încă relativ ridicată, se estimează că 5% dintre purtătorii de AgHBs sunt infectaţi şi cu VHD, ceea ce ar corespunde la 17,5 milioane de persoane (27).

Agentul etiologic

Virusul hepatitei D (VHD) are formă sferică, cu diametrul de 35-37 nm, este alcătuit dintr-o parte centrală (genomul viral şi fracţiunea proteică corespunzătoare antigenului delta) şi anvelopa, formată din cele trei proteine ale AgHBs, proteina mare, mijlocie şi majoră. Proteina mare conţine receptorul de fixare, fiind indispensabilă pentru infectivitatea VHD. Genomul viral este un ARN monocatenar cu polaritate negativă, de dimensiuni mici şi cu un grad înalt de complementaritate internă. Această structură este asemănătoare complexelor ARN viroide sau celor satelite plantelor (28, 39). Antigenul delta (AgHD) este compus din două proteine, P_{27} şi P_{24}, ultima având rolul de a activa replicarea virală, realizată prin mecanism *rolling circle* şi independentă de replicarea VHB (22, 25). Caracterul defectiv, genomul de dimensiuni mici, replicarea de tip „rolling circle" apropie VHD de virusurile ARN satelite plantelor sau viroizilor, fiind încadrat taxonomic în categoria agenţilor subvirali (36, 52). Cercetări genetice au condus la supoziţia că genomul VHD ar avea o dublă origine, 25% din genom are structură similară cu viroizii şi asigură replicarea caracteristică VHD, restul genomului corespunde zonei responsabilă de mesajul genetic care codifică AgHD. Au fost identificate trei genotipuri ale VHD, cu distribuţie geografică diferenţiată; genotipul I, frecvent în Europa de Vest, SUA, Extremul Orient; genotipul II, prezent în Japonia şi Taiwan, şi genotipul III, prezent în Peru (6, 16, 56). Rezistenţa VHD la condiţiile mediului exterior şi faţă de decontaminanţi este asemănătoare cu a VHB.

Procesul epidemiologic

Sursa de virus este umană, reprezentată de bolnavii cu forme acute sau cronice de boală, primii contagioşi anterior debutului clinic (purtători preinfecţioşi), menţinându-şi contagiozitatea pe durata bolii. În formele cronice, contagiozitatea se menţine indefinit, iar foştii bolnavi pot rămâne purtători pe durată variabilă. În realitate, durata contagiozităţii se suprapune cu cea a infecţiei cu VHB. Produsele organice care vehiculează VHD sunt identice cu cele din infecţia cu VHB.

Modurile şi căile de transmitere. *Modul direct* presupune intervenţia transfuziilor cu sânge contaminat, a relaţiilor sexuale, a transmiterii de la mamă la copil şi a contactului interuman strâns, realizat în familii sau colectivităţi (7, 39, 40, 41, 58). *Modul indirect*, incriminat cu o frecvenţă mai redusă, recunoaşte transmiteri prin aceleaşi suporturi materiale ca şi în infecţia cu VHB.

Receptivitatea este generală, coinfecţia depinde de circulaţia VHB şi VHD în zonă şi de modalităţile de diseminare a virusurilor. Suprainfecţia este dependentă de densitatea portajului de AgHBs şi de ponderea HVB cronice, care reprezintă suportul necesar iniţierii, precum şi perpetuării infecţiei cu VHD. Receptivii la infecţia cu VHD pot fi împărţiţi în două categorii: persoanele receptive pentru infecţia cu VHB, care pot contracta infecţia dublă simultană (persoane imunosupresate, cu afecţiuni cronice etc.) şi purtătorii cronici de AgHBs, care sunt receptivi la suprainfecţiile cu VHD.

Dacă incidenţa cazurilor de HPT-D a scăzut simţitor, consecutiv *screening*-ului efectuat pentru AgHBs la donatorii de sânge, prezintă încă risc consumatorii de droguri pe cale i.v., hemofilicii, talasemicii, persoanele instituţionalizate în unităţi de retardaţi mental, prostituatele, homosexualii, transmiterea fiind facilitată şi de condiţiile igienice precare, de promiscuitatea sexuală, obiceiurile sexuale etc., consideraţi *factori favorizanţi* (12, 29).

Manifestările procesului epidemiologic. Infecţia cu VHD are o răspândire universală, manifestându-se sporadic, endemic şi epidemic. Manifestarea sporadică este caracterizată prin prevalenţa redusă a hepatitei D, cu afectarea unor categorii populaţionale, care achiziţionează infecţia mai ales percutan. Endemicitatea este prezentă, în general, în acele zone în care există suportul de suprainfecţie cu VHD, reprezentat de purtătorii cronici de AgHBs, şi o pondere importantă de receptivi care se pot infecta pe cale naturală (intrafamilial, intracomunitar sau sexual). Difuzibilitatea virală este facilitată de condiţiile socioeconomice şi existenţa unor carenţe igienice. Transmiterea „orizontală persoană-persoană" şi cea „verticală" sunt responsabile de hiperendemicitatea infecţiei VHD la copiii din anumite zone, cum ar fi bazinul Amazonului (14). Pe fondul endemic, pot apărea izbucniri epidemice, aşa cum au fost semnalate în America de Sud şi Africa Centrală, epidemii care au afectat copiii şi alte categorii de persoane în afara grupurilor cu risc (5, 14).

Semne clinice de recunoaştere

Istoria naturală a infecţiei VHD are unele particularităţi care derivă din interrelaţia complexă existentă între VHD şi VHB. Caracterul defectiv al VHD constă în faptul că acesta nu formează un înveliş extern propriu, încapsidarea este realizată de AgHBs al VHB, care formează proteinele de înveliş (51). Infecţia concomitentă VHD şi VHB se poate realiza astfel în două modalităţi: prin acţiunea simultană a celor două virusuri (coinfecţie) şi prin suprainfecţia cu VHD a unor persoane cu infecţie VHB persistentă.

Coinfecţia VHB+VHD. Perioada de incubaţie este estimată la 2-10 săptămâni. Clinic, HVD acută, prin coinfecţie, imită HVB acută, cu întreaga gamă a variantelor de intensitate. Există eventualitatea evoluţiei bifazice şi a existenţei a două croşete ale transaminazelor serice (1, 13). Intervenţia VHD poate creşte severitatea hepatitei acute, la fel şi riscul de apariţie a hepatitei fulminante, frecvenţa formelor severe fiind apreciată la sub 15% (24, 47). În general, ambele infecţii sunt rezolutive, autolimitarea fiind consecutivă dispariţiei ambelor virusuri. Este posibilă evoluţia cronică a coinfecţiei, cu un indice apreciat la 3-4% (1,13). Serologic, coinfecţia se caracterizează prin prezenţa tranzitorie a markerilor de replicare ai VHD: AgVHD şi ARN-VHD şi apariţia ulterioară a anticorpilor specifici. Antigenul VHD apare în ser în perioada de incubaţie, iar genomul viral – spre sfârşitul acesteia. Dispariţia din ser a AgVHD corespunde cu *clearance*-ul AgHBs şi cu apariţia anticorpilor anti-VHD de tip IgM şi IgG. Atât titrul, cât şi durata acestora sunt reduse, anti-VHD IgM durează în medie 4 săptămâni (2-8 săptămâni), anticorpii anti-VHD IgG apar mai târziu şi se menţin până la 6 luni (26, 39, 45).

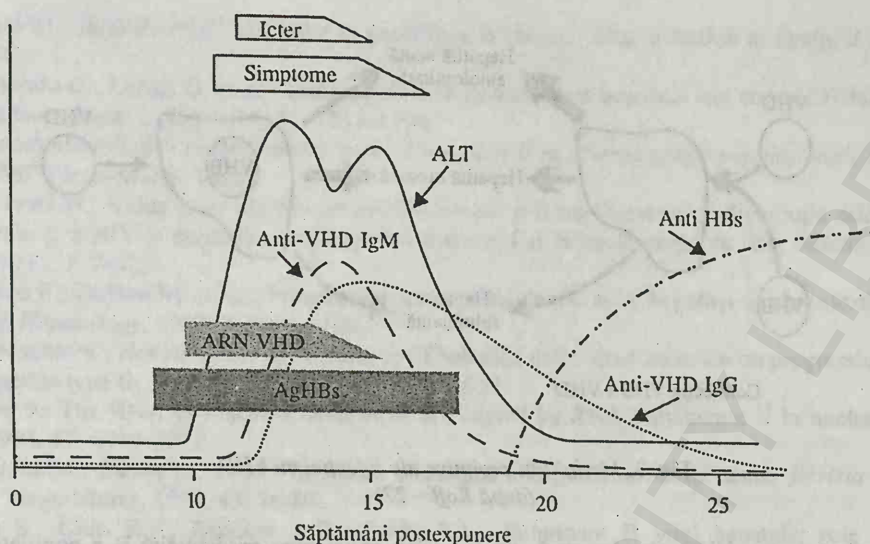


Fig. 1. *Evenimentele clinice, biochimice şi serologice în coinfecţia VHB+VHD*

Ocazional, aceşti anticorpi pot persista 1-2 ani. Markerii de replicare ai VHD sunt dublaţi de prezenţa anticorpilor anti-HBc IgM şi ADN-VHB, indicatori ai infecţiei acute B (11, 45) (Fig. 1).

Suprainfecţia VHB+VHD. Infecţia VHB persistentă pe care se poate suprapune VHD asigură suportul de încapsidare şi de sinteză a virionilor VHD, motiv pentru care suprainfecţia este considerată un factor cu potenţial ridicat de cronicizare şi o variabilă a determinismului lezional hepatic care imprimă bolii o evoluţie gravă (57). Există riscul apariţiei formelor fulminante (26) şi al inducerii unei activităţi necro-inflamatorii severe (25, 30). Riscul de apariţie a leziunilor hepatice grave este de 3-5 ori mai mare la persoanele cu VHD cronică+VHB, faţă de HVB cronică, cu toate că VHD inhibă replicarea virusului helper (21). În general, evoluţia este mai severă şi cu o tendinţă de progresivitate spre cronicizare mai mare decât în infecţiile hepatice de altă etiologie, prevalenţa cirozei fiind apreciată de până la 50% (11).

Evenimentele serologice caracteristice suprainfecţiei cu VHD se exprimă prin apariţia şi prezenţa de durată a AgHD în ficat şi ser; prezenţa genomului viral (ADN-VHD) şi a anticorpilor serici, iniţial de tip IgM şi ulterior anticorpi anti-VHD totali, care se vor menţine la titruri ridicate (Fig. 2). Rata de mortalitate în infecţia cu VHD variază între 7 şi 9% pe an, decesele sunt cauzate de evoluţia rapidă spre ciroză, respectiv de hepatita fulminantă. Intervenţia VHD în inducerea CHP este incertă, cu toate că s-a observat la pacienţii cu HVD cronică exprimarea protooncogenelor C-myc în nucleii hepatocitelor infectate (50). Cancerul hepatic, consecutiv suprainfecţiei cu VHD, este frecvent înregistrat la tineri. Întrucât la aceştia VHD este o cauză majoră a cirozei hepatice, este posibil ca apariţia precoce a cirozei să explice şi apariţia CHP la vârste tinere (54). Studii mai recente consideră însă că patogenitatea VHD nu este atât de mare cât se credea, spectrul severităţii infecţiei cronice delta fiind supraestimat în cercetări mai vechi (27). Dacă ponderea hepatitelor fulminante, urmare a coinfecţiei şi suprainfecţiei, este asemănătoare, evoluţia spre cronicizare este evidentă în suprainfecţia cu VHD, iar autolimitarea este evidentă în coinfecţia VHD + VHB (Fig. 3).

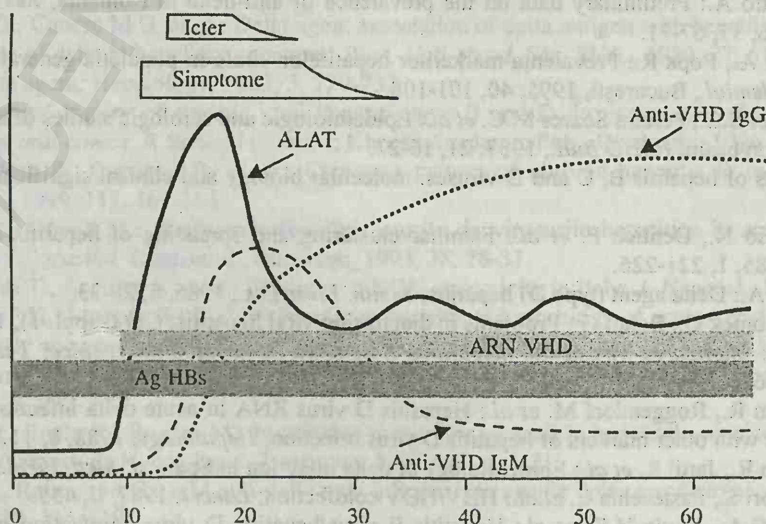


Fig. 2. *Evenimentele clinice, biochimice şi serologice în suprainfecţia VHD*

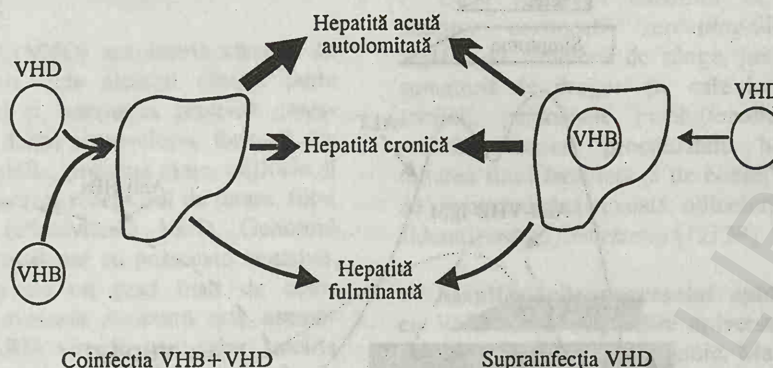


Fig. 3. *Modalităţi evolutive ale infecţiei cu VHD (după Koff – 27)*

Diagnosticul infecţiei cu VHD se bazează pe decelarea anticorpilor IgG, prin metoda detecţiei competitive ELISA, iar cei de tip IgM, prin metode radioimune. Genomul viral se decelează prin tehnica PCR, iar markerii tisulari ai VHD sunt evidenţiaţi, în hepatocitele infectate, cu ajutorul tehnicilor de imunofluorescenţă directă sau prin metode imunohistochimice.

Prevenţia

Dependenţa VHD de VHB, precum şi modalităţile comune de transmitere a celor două virusuri fac ca măsurile de *prevenţie generală* să fie similare cu cele aplicabile în HVB. *Prevenţia specială* este realizabilă cu substanţe antivirale care să poată fi utilizate în prevenirea infecţiei cu VHD. Chiar şi interferonul utilizat în HVD cronică s-a dovedit a avea un efect inconstant, în sensul că, după întreruperea tratamentului, genomul VHD reapare în ser. *Prevenţia specifică* este posibilă prin vaccinarea antihepatită B a populaţiei. În schimb, prevenţia suprainfecţiei cu VHD este dificil de realizat în condiţiile existenţei purtătorilor de AgHBs, pe de o parte, pe de altă parte, din cauza faptului că nu dispunem de mijloace de imunizare activă pentru infecţia cu VHD. Perspectiva de obţinere a unor vaccinuri care să elimine starea de purtător de AgHBs va avea un impact indirect şi asupra infecţiei cu VHD. Promiţătoare sunt rezultatele privind răspunsul imun faţă de unele peptide sintetice ale VHD, dând speranţe pentru obţinerea unui vaccin (27).

Combaterea

Măsurile de combatere a infecţiei cu VHB (ancheta epidemiologică, depistarea, izolarea bolnavilor, urmărirea contacţilor, decontaminarea) vor rezolva şi problemele ridicate de infecţia concomitentă cu VHD.

Bibliografie

1. Amoroso P., Giorgio A., Fico P. *et al.*: Delta infection in the Naples area; *J. Hepatol.*, 1986, 2, 11-18.
2. Angelescu M., Benea E., Aramă V., State D.: Hepatita cu virus D în România: incidenţă, prognostic, profilaxie; în cadrul celui de-al VII-lea Congres Naţional de Patologie Infecţioasă, Târgu-Mureş, 1995; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 1995, 41, 118-119.
3. Babeş V.T., Ponzetto A.: Preliminary data on the prevalence of anti-delta in Romania; *Rev. Roum. Med. Virol.*, Bucureşti, 1986, 37, 67-71.
4. Beldescu N., Bălan A., Popa R.: Prevalenţa markerilor hepatitelor virale în populaţia generală; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1995, 40, 101-108.
5. Bensabath G., Hadler S.C., Pereira Soares M.C. *et al.*: Epidemiologic and serologic studies of acute viral hepatitis in Brazil's Amazon basin; *PAHO Bull.*, 1987, 21, 16-27.
6. Blum H.E.: Variants of hepatitis B, C and D viruses: molecular biology and clinical significance; *Digestion*, 1995, 56, 85-95.
7. Bonino F., Caporaso N., Dentico P. *et al.*: Familiar clustering and spreading of hepatitis delta virus infection; *J. Hepatol.*, 1985, 1, 221-226.
8. Bonino F., Smedile A.: Delta agent (type D) hepatitis; *Semin. Liver Dis.*, 1986, 6, 28-33.
9. Bonino F., Colloredomek G., Belati G.: Problems in diagnosing viral hepatitis; *Gut* (suppl. 1), 1993, 34, S36-S39.
10. Brehar-Cioflec D.: *Implicarea virusurilor hepatitice B şi delta în hepatopatii cronice*; Teză de doctorat, UMF Timişoara, 1996l.
11. Buti M.R., Esteban R., Roggendorf M. *et al.*: Hepatitis D virus RNA in acute delta infection: serological profile and correlation with other markers of hepatitis D virus infection; *Hepatology*, 1988, 8, 1125-1129.
12. Buti M.R., Esteban R., Jardi R. *et al.*: Epidemiology of delta infection in Spain; *J. Med. Virol.*, 1988, 26, 327-332.
13. Caredda F., Antinori S., Pastecchia C. *et al.*: HBV/HDV coinfection; *Lancet*, 1987, II, 455.
14. Casey J.L., Niro G.A., Engle H.E. *et al.*: Hepatitis B virus/hepatitis D virus coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazonas bazin; *J. Infect. Dis.*, 1996, 174, 920-926.
15. Chira O., Tăpălagă D., Stanciu L.: The natural course of chronic delta hepatitis. A preliminary study in 47 Romanian patients; *Rom. J. Gastroenterol.*, 1994, 3, 5-7 .

16. Cotrina M., Buti M., Jardi R. *et al.*: Hepatitis D genotypes in chronic delta infection in Spain; *J. Hepatol.*, 1998, 28, 971-977.
17. Craxi A., Raimondo G., Longo G. *et al.*: Delta agent infection in acute hepatitis and chronic HBsAg carriers with and without liver disease; *Gut*, 1984, 25, 1288-1290.
18. Dănilă M.: *Prevalenţa infecţiei persistente cu virusul hepatitei B la diverse grupe populaţionale cu risc*; Teză de doctorat, UMF Târgu-Mureş, 1998.
19. Dobrescu Al., Ivan M., Velea L. *et al.*: Studiu epidemiologic privind frecvenţa şi distribuţia diferitelor tipuri de hepatite virale şi a HIV la populaţia municipiului Bucureşti şi la unele grupe cu risc; *Buletin Informativ IPS*, Bucureşti, 1993, 3, 7-42.
20. Farci P., Bolasco F., Deiana M. *et al.*: Prospective study of epidemic delta hepatitis in chronically hemodialysed HB carriers; *Hepatology*, 1987, 7, 1156-1160.
21. Fattovich G., Boscaro S., Noventa P. *et al.*: Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B; *J. Infect. Dis.*, 1987, 155, 951-955.
22. Fu T.B., Taylor J.: The RNA of hepatitis delta virus are copied by RNA polymerase II in nuclear homogenates; *J. Virol.*, 1993, 67, 6965-6972.
23. Golea C., Dănilă M., Sabău M. *et al.*: Structura etiologică a hepatitelor virale acute; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 1997, 43, 76-80.
24. Govindarajan S., Chin K.P., Redeker A.G., Peters R.L.: Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent; *Gastroenterology*, 1984, 86, 1417-1420.
25. Govindarajan S., De Cock K.M., Redeker A.G.: Natural course of delta superinfection in chronic HBV-infected patients: Histopathologic study with multiple liver biopsies; *Hepatology*, 1986, 6, 640-644.
26. Hoofnagle J.H.: Type D (delta) hepatitis; *JAMA*, 1989, 261, 1321-1325.
27. Koff R.S.: Hepatitis D. În: *Infectious Disease*; Gorbach S.L., Bartlett J.C., Blacklow N.R. (coord.), Sounders Co, Philadelphia, 1998, 858-864.
28. Lai M.M.: Molecular biologic and pathogenic analysis of hepatitis delta virus; *J. Hepatol.*, 1995, 22, 127-131.
29. Lettau L.A., McCarthy J.G., Smith M.H. *et al.*: Outbreak of severe hepatitis due to delta and hepatitis B viruses in parenteral drug abusers and their contacts; *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 1256-1262.
30. Lin H.H., Liaw Y.F., Chen T.J. *et al.*: Natural course of patients with chronic type B hepatitis following acute hepatitis delta virus superinfection; *Liver*, 1989, 9, 129-134.
31. Molnar B.G.: *Hepatita virală B: endemia actuală şi aspectele socio-epidemiologice ale profilaxiei*; Teză de doctorat, UMF Cluj-Napoca, 1998.
32. Neamţu A., Neamţu D., Gorgan I., State D.: Serum prevalence of hepatitis D and C virus infection markers in asymptomatic HBsAg carriers in Transylvania, Romania; *Rom. J. Gastroenterol.*, Bucureşti, 1995, 4, 147-150.
33. Negruţiu L., Andriuţă A., Dragomirescu M. *et al.*: Asocierea markerilor virali B şi D în evoluţia unor hepatite virale; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu Mureş, 1995, 41, 122-123.
34. Păun L., Duiculescu D., Călăraşu A.: Structura etiologică în hepatita virală acută; în cadrul celui de-al VI-lea Congres Naţional de Boli Infecţioase şi Epidemiologie, sept. 1989, Timişoara.
35. Polish L.B., Gallagher M., Fields H.A., Hadler S.C.: Delta hepatitis: Molecular biology and clinical and epidemiological features; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1993, 6, 211-229.
36. Purcell R.H., Rizzetto M., Gerin J.L.: Hepatitis delta virus infection of the liver; *Semin. Liver. Dis.*, 1984, 4, 340-346.
37. Rizzetto M., Canese M.G., Arico S. *et al.*: Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (delta/antidelta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers; *Gut*, 1977, 18, 997-1003.
38. Rizzetto M., Hoyer B., Canese M.G. *et al.*: Delta agent association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta infected chimpanzees; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, SUA., 1980, 77, 6124-6128.
39. Rizzetto M.: The delta agent; Hepatology, 1983, 3, 729-737.
40. Rizzetto M.: The natural history of chronic viral hepatitis type B and D. În: *Acute and chronic liver diseases: molecular biology and clinics*; R.Schmid (coord.); Kluwer Academic Pub., Dordrecht, 1996, 27-34.
41. Rosina F., Conoscitore P., Cuppone R. *et al.*: Changing pattern of chronic hepatitis D in Southern Europe; *Gastroenterology*, 1999, 117, 161-166.
42. Sabău M., Golea C., Dănilă M.: Ponderea infecţiilor cauzate de virusurile hepatitice în arealul Târgu-Mureş; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1993, 38, 28-31.
43. Sagnelli E., Stroffolini T., Ascione A. *et al.*: Decrease in HDV endemicity in Italy; *J. Hepatol.*, 1997, 26, 20-24.
44. Shattock A.G., Irvin F.H., Morgan B.M. *et al.*: Increased severity and morbidity of acute hepatitis in drug abusers with simultaneously acquired hepatitis B and hepatitis D virus infections; *BMJ*, 1985, 290, 1377-1380.
45. Shattock A.G., Morris M., Kinane K. *et al.*: The serology of delta hepatitis in Dublin drug-abusers; *J. Virol. Methods.*, 1989, 23, 233-240.
46. Simedrea I., Sabău I., Roşiu N., Prodan M.: Importanţa markerilor virusali în hepatitele cronice la copii; în cadrul celui de-al 5-lea Congres de Hepatologie, Timişoara, 1994, vol. rez., 21.
47. Smedile A., Farci P., Raimondo G.: IgM anti-delta nele infezione da agente delta associato al virus dell'epatite B; *Il Fegoto*, 1982, 28, 115-119
48. Stroffolini T., Ferriguo L., Cialdea L. *et al.*: Incidence and risk factors of acute delta hepatitis in Italy: results from a national surveillance system; *J. Hepatol.*, 1994, 21, 1123-1126.
49. Szanto P., Grigorescu M., Pascu O. *et al.*: Hepatitis B, C and D virus infection in chronic liver disease in Transylvania, Romania. Clinical correlation; *Rom. J. Gastroenterol.*, Bucureşti, 1995, 4, 199-204.

50. Tappero G., Natoli G., Anfossi G. *et al.*: C-myc expression in cells infected with hepatitis delta virus. În: *Hepatitis Delta Virus. Molecular biology, pathogenesis and clinical aspects*, Hadziyannis S.J., Taylor J.M., Bonino F.; Wiley Liss, New-York, 1993, 175-179.
51. Taylor J.: Hepatitis delta virus; *J. Hepatol.*, 1991, 13, 114-115.
52. Taylor J: Hepatitis delta virus and its replication. În: *Fundamental Virology*; Fields B., Knipe D.M., Howley P.M. (coord.), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, 176-181.
53. Terza L., Jebeleanu L., Molnar G.: Importanța determinării unor markeri ai virusurilor hepatitice în diagnosticul hepatitelor cronice; *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu-Mureş, 1998, 44, 146-149.
54. Voiculescu M.: Virusul hepatic D. În: *Actualități în hepatologie*; Ed. Infomedica, 1996, 87-94.
55. Wu H.M., Lin Y.J., Lin F.P. *et al.*: Human hepatitis delta virus RNA subfragments contain an autocleavage activity; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, SUA, 1989, 86, 1831-1835.
56. Wu J.C., Choo K.B., Chen C.M. *et al.*: Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D; *Lancet*, 1995, 346, 939-941.
57. Wu J.C., Chen T.Z., Huang Y.S. *et al.*: Natural history of hepatitis D virus superinfection: Significance of viremia detected by polymerase chain reaction; *Gastroenterology*, 1995, 108, 796-802.
58. Zanetti A.R., Ferroni P., Magliano E.M. *et al.*: Perinatal transmission of the hepatitis B virus and of the HBV-associated agent from mothers to offspring in Northen Italy; *J. Med. Virol.*, 1982, 9, 139-148.

Hepatita virală E

Date generale

Hepatita virală E (HVE) este o infecție acută autolimitantă care are caracteristici epidemiologice asemănătoare cu cele din HVA, dar prezintă şi unele particularități. HVE s-a desprins din grupul HNANB la începutul anilor '80 când, în urma analizei sero-epidemiologice a unor epidemii produse prin consum de apă contaminată din India, s-a individualizat HNANB cu transmitere enterală (17, 38). Epidemia de hepatită virală consecutivă consumului de apă contaminată cu reziduuri fecaloid menajere, apărută la Delhi, în 1956, care a însumat 29.300 cazuri, s-a caracterizat printr-o perioadă de incubație diferită ca durată față de HVA (40 de zile), afectarea adulților tineri, fatalitate ridicată la gravide (33). În condițiile în care 90% din populația de vârstă adultă a Indiei era protejată față de VHA, a fost suspectată intervenția unui alt virus hepatitic. Excluderea etiologiei cu VHA şi VHB, în transmiterea pe calea apei contaminate a epidemiei din valea Kashmir (India) din 1978-1979, a constituit un nou argument privind rolul unui virus diferit de VHA (17, 38). În China, după 1982 au fost raportate nouă mari epidemii de HVE, cea mai masivă fiind cea din regiunea Xinjiang (1986-1988), cu peste 100.000 de cazuri (39). În perioada care a urmat, au fost semnalate epidemii sau cazuri izolate de hepatită cu transmitere enterală la adulți tineri imuni față de VHA şi în alte zone ale globului (8, 13, 19, 21, 39).

În România s-a semnalat, în 1971, o izbucnire epidemică explozivă, după consum de apă contaminată cu reziduuri fecaloid-menajere (9). Posibila apartenență a acestei epidemii la cele cauzate de *virusul hepatitei E* (VHE) s-a făcut retrospectiv, ținând cont de faptul că 75-85% din populația tânără a țării este imună față de infecția cu VHA, în consecință nu ar fi existat fondul de receptivitate pentru infecția cu VHA (3, 29). În lipsa testărilor de rutină pentru identificarea VHE, HVE este apreciată la 20% din HV (23).

Reevaluarea etiologică a marilor epidemii hidrice din India şi Asia de Sud-Est a argumentat rolul VHE în inducerea lor, dar a ridicat, de asemenea, problema existenței eventuale a HVE şi în țări dezvoltate economic din Europa, cu decenii în urmă. În acest sens, Purcell (26), referindu-se la lucrarea lui Cockrayne din 1912, menționează existența, în a doua jumătate a secolului al XIX-lea, a unor epidemii de hepatită transmise enteral la populația adultă din mediul militar şi civil, în situația în care populația era imună față de VHA. Este posibil ca o bună parte din aceste îmbolnăviri să fi fost în realitate HVE. Un argument suplimentar în favoarea acestei ipoteze îl aduce acelaşi autor, care menționează frecvența mare a „atrofiei galbene acute a ficatului" la gravide, fenomen documentat etiologic ulterior în țările riverane Mării Mediterane. Fatalitatea prin HV la gravidele din zona menționată a atins, în anii '70, 18-20%. Aceste date pun în discuție existența unei hepatite epidemiologic foarte asemănătoare cu HVE, în Europa, în secolul al XIX-lea şi în primele decade ale secolului XX. Ulterior, boala s-a restrâns în țările mai puțin dezvoltate, situație similară cu cea a HVA din zilele noastre.

Din materiile fecale ale bolnavilor cu HNANB enterală, Balayan (4) vizualizează la microscopul electronic particule cu aspect viral de 27-30 nm diametru. Rolul cauzal al virusului a fost demonstrat prin transmiterea *per orală* a HNANB la voluntari şi la primate, cu izolarea aceloraşi particule virale din fecale, denumite VHE, şi prin apariția anticorpilor specifici în ser (4, 6). Confirmarea existenței VHE a fost adusă de Reyes, care a clonat şi a stabilit secvența nucleotidică şi organizarea genomului viral (28).

Agentul etiologic

Virusul hepatitei E (VHE) apare, la examinarea electronmicroscopică, sub forma unor particule sferice, cu simetrie icosaedrică, fără înveliş, având un diametru de 32-34 nm. La suprafață, virionul prezintă mici excrescențe cu aspect de „calice". Genomul este constituit dintr-un ARN monocatenar, cu polaritate pozitivă, având o talie de 7,5 kilobaze. Are trei cadre deschise de lectură (ORF), care codează proteinele structurale şi nestructurale, ale căror funcții nu sunt complet elucidate

(25, 27). Se presupune că există mai multe genotipuri a căror implicaţie clinică şi epidemiologică, de asemenea, nu este încă în totalitate cunoscută (8, 30, 33, 36). VHE este apropiat de virusurile din familia *Caliciviridae* (16, 24, 33), încadrarea taxonomică în această familie face încă obiectul unor controverse (5). VHE este mai puţin stabil în condiţiile de mediu extern decât VHA, persistă însă în apele contaminate şi se poate conserva în extractele de materii fecale menţinute în azot lichid. Poate fi distrus de căldură, de decontaminanţii pe bază de clor, în concentraţiile uzuale. Cultivarea VHE pe linii celulare nu este definitiv rezolvată, liniile diploide de embrion uman sunt în curs de experimentare (19). Infecţia cu VHE a fost reprodusă la primate umane.

Procesul epidemiologic

Sursele de virus sunt reprezentate de *bolnavii acuţi* şi de *purtători.* În HVE acută, bolnavul excretă virusul prin materiile fecale, în prima parte a bolii. *Purtătorii preinfecţioşi* au un potenţial ridicat de diseminare a virusului, fiind foarte contagioşi cu aproximativ două săptămâni înainte de debutul bolii. *Purtătorii sănătoşi şi purtătorii convalescenţi* au un rol epidemiologic nesemnificativ, deoarece diseminează cantităţi mici de virus, cu o durată de zile sau de maximum o săptămână. Starea de *purtător cronic* nu se instalează după infecţia cu VHE.

Modurile şi căile de transmitere. *Modul direct* se realizează prin contact interuman în condiţii de sanitaţie precară, dar este mai puţin implicat decât în HVA, dovadă în acest sens fiind rata mică a cazurilor secundare de boală. Transmiterea VHE prin transfuzii sau transplant de organe nu constituie un pericol major, deoarece viremia este efemeră. Transmiterea materno-fetală a fost confirmată de prezenţa genomului viral în sângele cordonului ombilical sau în sângele nou-născutului, fiind emisă ipoteza infectării fătului în uter (34). *Modul indirect* este implicat cel mai frecvent şi se realizează îndeosebi prin apa contaminată cu materii fecale (1). În anumite condiţii (însă mai rar), alimentele, mâna sau obiectele contaminate pot constitui suporturi în transmitere.

Receptivitatea este generală, dar este diferenţiată în funcţie de condiţiile socioeconomice şi de vârstă. Populaţia din zonele industrializate are o receptivitate maximă, în timp ce în ţările în curs de dezvoltare, receptivitatea este în jur de 50%. Epuizarea masei receptive la infecţia cu VHE, chiar şi în zone endemice, se face mai lent decât în infecţia cu VHA, doar 5-6% dintre copiii sub vârsta de 10 ani au evidenţe de infecţie anterioară (20). Studiile serologice retrospective au permis emiterea ipotezei că majoritatea infecţiilor la copii sunt inaparente, ceea ce ar explica, cel puţin parţial, ponderea ridicată a bolii acute la adulţi. Imunitatea postinfecţie rămâne o problemă controversată. Anticorpii de tip IgM apar concomitent cu creşterea transaminazelor serice şi persistă câteva săptămâni. Anticorpii anti-VHE IgG se evidenţiază la scurt timp după răspunsul în anticorpi IgM, durează 20-25 de ani, cu un titru în descreştere după perioada de convalescenţă (31). Rolul lor neutralizant la om nu este clar definit, cu toate că în experimentul la primate a fost dovedit (2, 21) (Fig. 1).

Factorii favorizanţi ai procesului epidemiologic sunt de natură socioeconomică (războaie, migraţii, lipsa apei potabile, întreţinerea defectuoasă a reţelelor de distribuţie a apei) sau sunt factori generaţi de calamităţi naturale (inundaţii, cutremure).

Formele de manifestare ale procesului epidemiologic. Infecţia cu VHE poate evolua sporadic, endemic şi epidemic. *Manifestarea sporadică* (sub 1% dintre cazuri) se întâlneşte în ţările dezvoltate economic (Europa, America de Nord, Canada, Australia), cazurile apar mai ales la voiajorii reveniţi din zone endemice sau la contacţii acestora (7, 22). Au fost semnalate însă şi cazuri de HVE autohtonă, cu prezenţa anticorpilor anti-VHE IgM, fără antecedente de călătorii în zone endemice. Nu sunt cunoscute cauzele care determină în

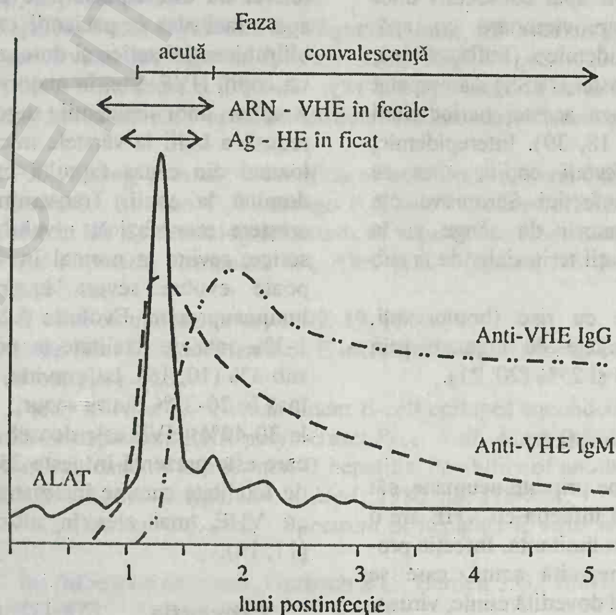


Fig. 1. *Hepatita virală E acută, evenimente clinice, biochimice şi serologice*

Tabelul I
Seroprevalența anticorpilor anti-VHE

Țara	Prevalența anti-VHE (%)	Sursa bibliografică
SUA	0,5-1,6	Berge (5)
Europa		
Olanda	< 1	Jardi (15)
Belgia	< 1	Molinie (24)
Italia	0,7-2	Purdi (27)
Elveția	2,1-3,5	
Franța	14,4	
Suedia	2,5-7,4	
Africa de Sud	< 2	
Thailanda	2	
Venezuela	1,5-5	
Tadjikistan	8,5-9,5	
Arabia Saudită	9,5	Koff (19), Mast (21)
India	17	
Egipt	24-25	Arankalle (2)

aceste areale discrepanța dintre sporadicitatea cazurilor acute inexplicabile epidemiologic și o seroprevalență ceva mai ridicată a anticorpilor anti-VHE IgG (15). O posibilă explicație ar fi existența unor surse extraumane ale VHE. *Manifestarea endemică* și *endemo-epidemică* este caracteristică țărilor în curs de dezvoltare, cu o sanitație mai precară: din Asia (India, Pakistan, China, fosta URSS), din America Latină (Mexic) sau din Africa (Egipt, Sudan, Somalia, Coasta de Fildeș) (10, 18, 21). *Manifestarea epidemică* îmbracă aspecte variate, de la simple izbucniri epidemice (microepidemii), care pot surveni în orice parte a lumii, până la epidemii extensive și severe, semnalate în India, Bangladesh, Nepal, Pakistan (18, 32).

Epidemiile de HVE sunt produse, mai ales, prin consum de apă contaminată, au caracter exploziv, pot afecta un număr mare sau chiar foarte mare de persoane. De obicei, apar în urma unor inundații cauzate de ploi torențiale sau de topirea bruscă a zăpezilor. Epidemiile de dimensiuni mici sau moderate apar consecutiv unor defecțiuni la sistemele de aprovizionare cu apă. Epidemiile din unele zone endemice (India, China, republicile central-asiatice ale fostei URSS) s-au repetat la intervale de câțiva ani, cauza acestei periodicități nefiind complet elucidată (11, 18, 39). Interepidemic, apar cazuri izolate, fiind afectați copiii, ceea ce mimează aspectul endemic al infecției. Seroprevalența anticorpilor anti-VHE la donatorii de sânge și la populația generală are largi variații teritoriale, de la sub 1% la peste 20% (Tabelul I).

La grupurile populaționale cu risc (homosexali, talasemici, toxicomani i.v.), ratele de afectare prin infecții anterioare variază între 3 și 25% (20, 21).

Semne clinice de recunoaștere

Atât studiile experimentale pe primate neumane, cât și cele clinice au demonstrat că infecția cu VHE are o singură formă evolutivă, cea autolimitantă. Infecția produsă de VHE determină o hepatită acută, care se vindecă, evoluția cronică nefiind dovedită clinic, virusologic sau histopatologic (14, 21, 37).

Mecanismele prin care VHE ajunge în organul țintă, ficatul, nu sunt complet elucidate. Experimentul pe maimuțe *Cynomolgus*, inoculate i.v. cu material infectant, a condus la ipoteza existenței a două faze ale infecției, care corespund în esență cu evoluția naturală a infecției umane. În prima fază are loc multiplicarea virusului în ficat și eliminarea lui prin bilă. Apare o hepatită cu leziuni histologice moderate, consecutive probabil acțiunii citopatice a virusului. În faza a doua se intensifică răspunsul imun umoral, care conduce la eliminarea VHE, la creșterea nivelului transaminazelor serice și la leziuni histologice de tip colestatic, uneori marcante. Apar, de asemenea, anticorpii anti-HVE IgM și IgG. Din ficat, VHE ajunge, prin intermediul bilei, în duoden, de unde se elimină prin materiile fecale, timp de 4-11 săptămâni. Titrul cantitativ în materiile fecale este în jur de 10^8 particule virale. Viremia este precoce, dar efemeră.

După o *incubație* medie de 40 de zile, în faza de *invazie* apar astenia (70-75%), anorexia (60%), greața, vomismentele (35-40%), diareea și febra (15-20%). Icterul nu este caracteristic pentru *perioada de stare*, apare mai ales la pacienții care au un nivel ridicat al bilirubinemiei serice și durează aproximativ 12-14 zile. La copii, HVE este, în majoritatea cazurilor, anicterică. Analiza unor epidemii sugerează că incidența mai redusă a bolii la vârstele mici este mai mult aparentă, tocmai din cauza faptului că formele anicterice predomină la copii. Transaminazele serice recunosc o creștere monofazică; nivelul lor, ca și al bilirubinei serice, revine la normal în 7-8 săptămâni (34). HVE poate evolua sever la gravide și la persoanele imunosupresate. Evoluția fulminantă este apreciată la 1-3%, rata de fatalitate în populația generală fiind de sub 3% (10, 19). La gravide, hepatita fulminantă apare însă în 20-25% dintre cazuri, iar letalitatea poate ajunge la 30-40%. HVE este deosebită de HVA prin colestaza care este prezentă în peste 25% din cazuri și rata mare de fatalitate care se înregistrează la gravidele infectate cu VHE, mai ales în ultimul trimestru al sarcinii (11, 18).

Prevenția

Prevenția generală se referă la supravegherea epidemiologică a grupurilor cu risc mărit, gravide,

imunosupresaţi, precum şi la instituirea de măsuri care să intercepteze transmiterea: asigurarea potabilităţii şi distribuţia corectă a apei, salubrizarea aşezărilor umane, igiena individuală, a alimentelor şi alimentaţiei. Respectarea acestor măsuri va contribui la reducerea riscului de infecţie.

Prevenţia specială include eventuala utilizare a Ig şi a unor preparate antivirale. Experimentele pe maimuţe *Cynomolgus* imunizate cu ser conţinând anticorpi anti-VHE, obţinut de la animale infectate cu VHE, au demonstrat că nu se induce o protecţie satisfăcătoare (19). Ig manufacturate, în diverse ţări, s-au dovedit a avea un nivel insuficient de anticorpi anti-VHE, motiv pentru care imunoprevenţia pasivă nu a intrat în practica obişnuită. Nu există o substanţă de sinteză chimică cu acţiune antivirală care ar putea fi utilizată în tratamentul bolii sau în prevenţia ei. Gravidele cu hepatită fulminantă sunt posibili candidaţi pentru transplantul hepatic, dar realizarea în număr limitat a acestei intervenţii nu a permis o evaluare a rezultatelor.

Prevenţia specifică. Obţinerea de vaccinuri se află în faza de cercetare. Proteinele de 55 şi 62 kD s-au dovedit a induce protecţie în experimentul pe animale (12, 35). La voluntari umani, administrarea unui vaccin candidat antihepatită E a demonstrat că poate preveni, în special, evoluţia infecţiei spre forme grave de boală, motiv pentru care are aplicabilitate limitată, acesta fiind recomandat pentru protecţia grupurilor cu risc crescut, în principal pentru gravide (1, 32).

Combaterea

Măsurile de combatere a procesului epidemiologic al HVE sunt, în general, similare cu cele pentru HVA şi se referă la efectuarea anchetei epidemiologice, depistarea cazurilor tipice sau atipice, izolarea şi raportarea acestora. Raportarea cazurilor definite etiologic ca HVE este dificilă, din cauza absenţei unui diagnostic serologic de rutină şi a confuziei cu HVA. Se instituie supravegherea epidemiologică a contacţilor, urmărirea convalescenţilor şi decontaminarea focarului.

Bibliografie

1. Agganwal R., Krawczynski K.: Hepatitis E: on overview and recent advances in clinical and laboratory research; *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2000, 15, 9-20.
2. Arankalle V.A., Tsarev S.A., Chadha M.S. *et al.*: Age-specific of antibodies to hepatitis A and E viruses in India; 1982-1992, *J. Infect. Dis.*, 1995, 171, 447-450.
3. Babeş V.T., Berca C.: *Hepatitele virale acute: ghid de diagnostic etiologic şi epidemiologic*, Ed. Facla, Timişoara, 1988, 52-62.
4. Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S. *et al.*: Evidence for a virus in a non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route; *Intervirology*, 1983, 20, 23-31.
5. Berge J.J., Drennan D., Jacobs R. *et al.*: The cost of hepatitis A infection in American adolescents and adults in 1997; *Hepatology,* 2000, 31, 469-473.
6. Bradley D.W., Krawczynski K., Cook E.H. *et al.*: Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: serial passage of disease in cynomolgus macaques and tamarins and recovery of disease-associated 27 to 34 nm virus-like particles; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, SUA, 1987, 84, 6277-6281.
7. Cacopardo B., Russo R., Preiser W. *et al.*: Acute hepatitis E in Catalania (estern Sicily) 1980-1994. The role of hepatitis E virus; *Infection*, 2000, 25, 313-316.
8. Chatterjee R., Tsarev S., Pilot J. *et al.*: African strains of hepatitis E virus that are distinct from Asian strains; *J. Med. Virol.*, 2000, 53, 139-144.
9. Constantinescu N.M., Cajal N., Fodor O., Zavate O.: *Hepatita virală*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1971.
10. Erlinger S.: Détection par le virus de l'hépatite E; *Presse Méd.*, 1997, 26, 422-423.
11. Favorov M.O., Khudyakov Y.E., Mast E.E. *et al.*: IgM and IgG antibodies to hepatitis E virus detected by an enzyme immunoassay based on HEV-specific artificial recombinant mosaic protein; *J. Med.Virol.*, 1996, 50, 50-58.
12. Fuerst T.R., Yarbough P.O., Zhang Y. *et al.*: Prevention of hepatitis E a novel ORF-$_2$ subunit vaccine, *Enterically-transmitted hepatitis viruses*, Buisson Y., Coursaget P., Kane M. (coord.), La Simarre, Tours, 1996.
13. Gaon J.A., Turic A., Telebac B.: Epidemiologic features of waterborne epidemics of viral hepatitis in Bosnia and Herzegovina. În: *Viral Hepatitis*, Szmuness W., Alter H.J., Maynard J.E. (coord.), Franklin Institute Press, Philadelphia, 1982, 340-346.
14. Harrison T.J.: Hepatitis E virus-an update; *Liver,* 1999, 19, 171-176.
15. Jardi R., Buti M., Rodriguez-Frias F. *et al.*: Hepatitis E infection in acute sporadic non-A, non-B hepatitis in Spain; *J. Hepatol.*, 1993, 18 (suppl.1), S26.
16. Kaur M., Hyams K.C., Purdy M.A. *et al.*: Human linear B-cell epitopes enconded by the hepatitis E virus include determinants in the RNA-dependent RNA polymerase; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, 1992, 89, 3855-3858.
17. Khuroo M.S.: Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Posibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type; *Am. J. Med.*, 1980, 88, 818-824.
18. Khuroo M.S., Rustgy V.K., Dawson G.J. *et al.*: Spectrum of hepatitis E virus infection in India; *J. Med. Virol.*, 1994, 42, 281-286.
19. Koff R.S.: Hepatitis E. În: *Infectious Diseases*, Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), Saunders Co, Philadelphia, 1998, 871-873.
20. Lok A.S., Soldevila-Pico C.: Epidemiology and serologic diagnosis of hepatitis E; *J. Hepatol.*, 1994, 20, 567-569.
21. Mast E.E., Krawczynski K.: Hepatitis E: an overview; *Annual Rev. Med.*, 1996, 47, 257-266.

22. McCrudden R., O'Connel S., Farrant T. *et al.*: Sporadic acute hepatitis E in United Kingdom: an underdiagnosed phenomenon?; *Gut,* 2000, 46, 732-733.
23. Mihalache D., Azoicăi D.: Hepatita virală E. În: *Patologia infecţioasă mereu în actualitate*; Ed. Gh. Asachi, Iaşi, 2000, 57-77.
24. Molinie C.: L'hépatite E; *Hepato-Gastro*, 1998, 5, 21-27.
25. Mushahwar I.K., Dawson G.J., Reyes G.R.: Hepatitis E virus: molecular biology and diagnosis; *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1996, 8, 312-316.
26. Purcell R.H., Emerson S. U.: Hepatitis E virus. În: *Principles and Practics of Infectious Diseases*; Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol.2, Churchill-Livingstone, Philadelphia, 2000, 1958-1970.
27. Purdi M.: Molecular biology of hepatitis E virus; *Interaction*, 1994, 2, 7-11.
28. Reyes G.R., Yarbough P.O., Tam A.W. *et al.*: Hepatitis E virus: the novel agent responsable for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis; *Gastroenterol. J.*, 1991, 26 (Suppl. 3), 142-147.
29. Sabău M., Kiss E., Munteanu I. *et al.:* Serologic markers of hepatitis B and A in healthy population; *Rev. Roum. Med. Virol.*, 1983, 34, 197-201.
30. Schlauder G.G., Desal S.M., Zanetti A.R. *et al.*: Novel hepatitis E virus (HEV) isolates from Europe: Evidence for additional genotypes of HEV; *J. Med. Virol.*, 1999, 57, 243-251.
31. Stapleton J.T.: Host immune response to hepatits A virus; *J. Infect. Dis.*, 1995, 171 (Suppl.1), 9-14.
32. Stevenson P.: Nepal calls the shots in hepatitis E virus vaccine trial; *Lancet,* 2000, 355, 1623-1627.
33. Tam A.W., Smith M.M., Guerra M.E. *et al.*: Hepatitis E virus: molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome; *Virology*, 1991, 185, 120-131.
34. Tong M.J., Poué R., Ngawara M.N. *et al.*: Clinical aspects of hepatitis E and hepatitis A: a comparison. În: *Enterically transmitted hepatitis viruses*; Buisson Y., Coursaget P., Kane M. (coord.), La Simarre, Tours, *1996*, 364-372.
35. Tsarev S.A., Tsarev T.S., Emerson S. *et al.*: Prospect for prevention of hepatitis E. În: *Enterically transmitted hepatitis viruses*, Buisson Y., Coursaget P., Kane M. (coord.), La Simarre, Tours, 1996, 373-383.
36. Tsarev S.A., Binn L.N., Gomatos P.J. *et al.*: Phylogenetic analysis of hepatitis E virus isolated from Egypt; *J. Med. Virol.,* 1999, 57, 68-74.
37. Voiculescu M.: Virusul hepatitei E. În: *Actualităţi în hepatologie*; sub red. Voiculescu M.; Ed. Infomedica, Bucureşti, 1996, 95-98.
38. Wong D.C., Purcell R.H., Sreenivasan M.A.: Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology; *Lancet*, 1980, 2, 876-878.
39. Zhuang H.: Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in China; Intern Symposium on Viral Hepatitis, Shanghai, China, november 1989.

Hepatita virală G

Date generale

Aplicarea tehnicilor cu sensibilitate şi specificitate mare în detectarea anticorpilor anti-VHC a indicat că VHC este cauza majoră a HNANB posttransfuzională. Cu toate acestea, 10-20% dintre cazuri au rămas fără o etiologie precizată, emiţându-se astfel ipoteza existenţei unui virus hepatitic adiţional denumit non A-C (1). Studiile clinice au relevat faptul că 30% dintre hepatitele cronice, o mare parte dintre cele fulminante sau dintre cele asociate cu anemia aplastică ar putea avea aceeaşi etiologie.

Încă în 1967, Deinhardt (13) a reuşit să producă hepatită la marmoseta, folosind ca inocul serul unui chirurg cu hepatită acută icterigenă, denumit „GB agent", după iniţialele pacientului. Controversa existentă la aceea dată, dacă hepatita indusă experimental era cauzată de un agent uman transmisibil sau era urmarea reactivării unui virus de origine animală, a fost clasificată abia după 1990. Folosindu-se inoculul păstrat în azot lichid la -20^0C şi pasat succesiv pe marmosete, în laboratoarele Abbott s-au identificat doi agenţi denumiţi GBV-A şi GBV-B (51, 53). Prin tehnici moleculare şi serologice specifice, s-a demonstrat că cele două virusuri aveau origine animală fără conexiune cu hepatita umană, GBV-A fiind un agent endogen, iar GBV-B – virusul cauzator al hepatitei la marmosetă. Ulterior, folosindu-se tehnica PCR, a fost descoperit un al treilea agent viral, GBV-C, care a fost considerat agentul cauzal al hepatitei umane (52). De la pacienţi cu hepatită non A-E a mai fost izolat un virus capabil, de asemenea, să inducă hepatita virală la om, virusul hepatitei G (VHG). În 1995, cercetătorii companiei Genelabs au obţinut clonarea genoamelor VHG şi a GBV-C şi au stabilit secvenţele de aminoacizi, găsind o analogie de 95%, motiv pentru care GBV-C şi VHG au fost considerate a fi unul şi acelaşi virus (17, 29).

Intervenţia VHG în inducerea *hepatitei acute* este relativ modestă, de 1-3%, putând ajunge însă la 10-15% când VHG este asociat cu VHB, şi la 40-60% în infecţia VHG+VHC (43, 47). Privind rolul VHG în inducerea *hepatitei fulminante*, s-au obţinut rezultate contradictorii (19, 40). Studiile iniţiale efectuate în Japonia au indicat un grad ridicat de participare al VHG (50%) în producerea hepatitei fulminante (65), pentru ca studii ulterioare, atât din Japonia, cât şi din alte zone ale globului, să demonstreze că nu există o relaţie cauzală evidentă între VHG şi hepatita fulminantă, în condiţiile în care sunt excluse antecedentele transfuzionale (4). S-a sugerat, de asemenea, că anumite tulpini sau mutante ale VHG ar putea sta la originea hepatitelor

fulminante (14). O situaţie similară, controversată, a fost notată şi în *anemia aplastică*, investigaţiile efectuate după descoperirea VHG indicând o pondere ridicată a markerilor virali în anemia aplastică. Ulterior, s-a demonstrat că prezenţa VHG la pacienţii cu anemie aplastică a fost cauzată probabil de transfuziile de sânge efectuate după debutul aplaziei (8).

Rolul VHG în inducerea *hepatitei cronice*, de asemenea, nu este pe deplin elucidat, cu toate că genomul viral (ARN-VHG) a fost găsit în rate de până la 33%. Aceste rate ridicate au fost remarcate însă la persoane cronic infectate şi cu VHC sau VHB (4, 7, 27, 32). În România, 8,1% dintre cazurile de hepatită investigate deţineau anticorpi anti-VHG, majoritatea cazurilor prezentând hepatite cronice B, C sau B+D (55).

Relaţia dintre infecţia cu VHG şi *oncogeneza hepatică* nu este pe deplin elucidată, cu toate că ARN-VHG a fost detectat în CHP, în 7-14%, fără diferenţe semnificative însă, faţă de prevalenţa înregistrată la pacienţi cu cancer hepatic de altă etiologie. Rolul modest al VHG în etiopatogenia CHP este demonstrat de riscul atribuibil în populaţie de numai 4%, faţă de 22%, 36% şi 52% ale CHP produse de VHB, VHC, respectiv cel consecutiv consumului de alcool (25, 47, 56, 57, 66).

Ratele ridicate ale evidenţelor serologice sau moleculare de infecţie cu VHG (30-70%) la pacienţii cu *transplant hepatic* sunt probabil o urmare a expunerilor la sânge sau derivate de sânge anterioare transplantului, nefiind exclusă nici posibila reactivare, cu ocazia transplantului, a unei infecţii cu VHG latente (4, 16). Nu sunt influenţate însă de infecţia cu VHG nici severitatea hepatitei şi nici supravieţuirea pacienţilor cu transplant hepatic (24). Infecţia cu VHG, apreciată pe baza prezenţei ARN-VHG şi a anticorpilor anti-VHG (anti-E_2), a fost notată în 13-33% la persoane cu dializă iterativă, toxicomani, politransfuzaţi, în mare parte infectaţi şi cu VHC: în 1-19% la donatorii de sânge; 7-25% în hepatita cronică; 7-14% în CHP şi 2-5% la populaţia generală (10, 39, 46, 47, 56, 57, 64, 66). Anticorpii anti-E_2, la persoane aparent sănătoase, variază în limite largi: 1-3% în Europa; 2% în SUA; 3-4% în Australia; 8-10% în Brazilia şi 20% în Africa de Sud (44).

Agentul etiologic

Virusul hepatitei G (VHG) este de tip ARN, cu genom unispiralat, de aproximativ 9,4 kilobaze. Nu are înveliş, motiv pentru care poate fi inactivat de detergenţi. Organizarea genomului este identică cu a flavivirusurilor, ceea ce a permis includerea sa în familia *Flaviviridae*, fără o încadrare certă într-un anumit gen. Existenţa nucleocapsidei este încă o problemă controversată; în general se afirmă că, dacă există, se găseşte sub o formă trunchiată. Se presupune că absenţa nucleocapsidei, ipoteză acceptată în general, ar imprima virusului o patogenitate scăzută.

Se cunosc mai multe genotipuri ale VHG, cu distribuţie geografică diferenţiată, genotipul 1a şi 1b predomină în Africa de Vest şi Centrală, 2a şi 2b în SUA, Europa, Africa de Est, Japonia, iar 3, în ţări din Asia de Sud-Est (23, 28, 29, 34, 38). Stabilirea apartenenţei la anumite genotipuri are importanţă în investigaţiile epidemiologice, dar se pare că nu are relevanţă clinică. Ca şi alţi reprezentanţi ai familiei *Flaviviridae*, în afara eterogenităţii virusului ca individ, există probabil şi eterogenitatea populaţiei virale în celulele infectate, cvasispecia, care este însă mai puţin marcată decât la VHC (67).

Virusul hepatitei G este rezistent la condiţiile din mediul ambiental, este distrus de decontaminanţi, în special de substanţe pe bază de clor. Interferonul alfa inhibă replicarea VHG (20). Anticorpii faţă de proteina E_2 (anti-E_2) şi ARN-VHG sunt mutual exclusivi, prezenţa acestora după dispariţia genomului din ser semnificând, probabil, rezolvarea infecţiei şi instalarea imunităţii. În consecinţă, proteina E_2 ar putea reprezenta suportul pentru obţinerea unui vaccin. Evaluarea prezenţei anticorpilor anti-E_2 are valoare mai ales de marker epidemiologic şi, probabil, mai puţin de indicator de protecţie specifică.

Procesul epidemiologic

Sursele de virus sunt reprezentate în principal de *bolnavul în stadiul acut*, *purtătorii convalescenţi*, inclusiv *purtători foşti bolnavi cronici*. Genomul viral poate fi decelat în sânge, lichidul oral şi inconstant, în colostru şi spermă. *Purtătorii preinfecţioşi* sunt contagioşi în perioada de incubaţie a bolii, în timp ce *purtătorii convalescenţi* pot constitui surse de virus perioade lungi de timp (33).

Modurile şi căile de transmitere. *Modul direct* include transmiterea VHG, în proporţie de 20% din cazuri, realizată prin transfuzii, transplanturi, plăgi contaminate cu sânge. HPT-VHG este dependentă de numărul mare al persoanelor cu viremie cronică expuse la sânge şi derivate de sânge (hemofilici, politransfuzaţi, narcomani cu administrare i.v. a drogurilor) (Tabelul I).

Transmiterea VHG de la mamă-copil este posibilă, cu toate că datele obţinute din diverse studii sunt discordante. Viremia cu o prevalenţă de 2-4% înregistrată la gravide, prezenţa genomului viral în 35% în produsul de concepţie, precum şi analogia secvenţelor regiunii SN_5 a izolatelor obţinute de la mai multe perechi mamă-copil confirmă transmiterea verticală şi implicarea ei în geneza procesului epidemiologic (18, 54, 63, 68, 69). Care sunt modalităţile concrete de infectare ale copilului, *in utero*, peri- sau postnatal – rămâne să se elucideze. Postnatal, nou-născutul ar putea fi infectat prin laptele matern sau lichidul oral al mamei, în care genomul viral este prezent (8 x 10^3 cópii pe ml).

Transmiterea *sexuală* nu este o certitudine, existând în acest sens argumente pro şi contra. Astfel, frecvenţa relativ ridicată a infecţiei cu VHG la prostituate, asemănarea secvenţelor nucleotidice ale genomului viral izolat de la cupluri familiale contaminate ar pleda în favoarea acestui mod de transmitere. Din studiile întreprinse în acest scop nu au putut fi însă excluşi unii factori de confuzie (administrarea i.v. de droguri, promiscuitatea sexuală, existenţa unor posibilităţi de contaminare parenterală etc.) şi care ar putea fi responsabili de transmiterea virusului. Viremia de 55-60% înregistrată la homosexuali şi eterosexuali cu acte sexuale multiple şi cu prezenţa anticorpilor anti-HIV pune în discuţie transmiterea sexuală a VHG în situaţia asocierii cu HIV (9). Incertitudinea transmiterii sexuale a VHG este generată însă de detectarea inconstantă a virusului în spermatozoizi.

Modul indirect recunoaşte ca suporturi în transmitere obiectele (instrumentarul medical, instrumente de

Tabelul I
Prevalența infecției cu VHG la persoane cu risc indus parenteral

Categoria investigată	Frecvența ARN-VHG (%)	Autori
Hemofilici	16-18	Halfon (20) Woelfe (64)
Toxicomani	29-33	Anastassopoulou (5) Love (31) Sather (48) Tanaka (59) Trisler (61) Boehringer (70)
Hemodializați	13-25	Alter (2) Alter (3) Campo (11) Hayasi (21) Seme (50) Boehringer (70)
Politransfuzați	18-20	Linnen (29) Lopez (30) Poovarawan (42)

bărbierit, periuțe de dinți etc.) contaminate cu produse biologice provenite de la surse de VHG.

Receptivitatea este generală, fiind crescută semnificativ la unele grupuri cu risc, identice cu cele pentru infecția cu VHB și VHC. Receptivitatea individuală față de infecția cu VHG trebuie însă pusă în legătură și cu gradul de endemie a infecției din zona respectivă, supra sau coinfecția VHG cu alte virusuri hepatitice, imunosupresia gazdei etc.

Factorii favorizanți ai procesului epidemiologic țin de contactele frecvente cu sânge sau derivate de sânge, de comportamentul sexual, rezidența persoanelor în zone endemice pentru hepatite cu transmitere predominant parenterală.

Formele de manifestări ale procesului epidemiologic. Procesul epidemiologic al HVG se manifestă sporadic, endemic și epidemic. *Sporadicitatea* aparent predominantă este cauzată fie de numărul redus de cazuri cu HVG autentică (fără alte asocieri virale), fie de inexistența unui program de depistare serologică pentru diverse categorii populaționale. *Endemicitatea* este specifică pentru unele zone geografice, cum sunt: Africa de Sud-Vest și America de Sud (12). Prevalența infecției este redusă (5-7%) în SUA, Japonia, și are valori intermediare (15-17%) în Europa (6, 15, 21, 31, 35, 37, 45). Izbucniri cu alură *epidemică* au fost semnalate la grupurile cu risc major, mai ales toxicomani i.v. și hemodializați.

Semne clinice de recunoaștere

Cu toate că există unele controverse, se acceptă că infecția cu VHG are două modalități evolutive: hepatita acută autolimitantă și infecția persistentă cu viremie cronică. Se presupune că VHG se replică în ficat (4, 32, 35), cu toate că unele studii nu evidențiază virusul sau intermediari replicativi ai acestuia în ficat (26, 41). Se suspectează multiplicarea VHG și în mononuclearele periferice, splină sau măduva osoasă (62).

După o *incubație*, în medie de 60-90 de zile, se instalează *invazia* cu un *debut* atipic, cu ușoară alterare a stării generale, prezența unui sindrom dispeptic moderat și dureri în hipocondrul drept. În perioada de *stare* se instalează icterul, care, ca și simptomatologia clinică, este mai estompat decât în infecțiile produse de alte virusuri hepatitice. Transaminazele serice, consecutive unor leziuni histologice minore de tip inflamator lobular sau portal, au niveluri ușor ridicate sau de cele mai multe ori se înscriu în limitele normalului (2, 11).

Infecția acută întâlnită în 12-13% din HPT non A-E este spontan rezolutivă, anticorpii dirijați față de proteina E_2 apar tardiv, rolul lor protector urmând a fi elucidat (58, 60). Au fost descrise trei modele serovirusologice ale infecției rezolutive (22, 49): infecția activă, caracterizată prin viremie (10^4 cópii genomice pe ml) și absența anticorpilor anti-E_2, faza de tranziție marcată de scăderea numărului de cópii genomice din sânge, viremia restantă putând fi asociată de un titru scăzut al anticorpilor anti-E_2 și infecția rezolvată, fază în care viremia este absentă, iar anticorpii anti-E_2 se decelează în majoritatea cazurilor. Se presupune că infecția cu VHG acută poate evolua spre o infecție persistentă (stare de portaj sau hepatită cronică) cu trecere eventual spre ciroză și CHP (Fig 1). Neexistând însă o corelație directă între viremia cronică și modificările histologice, respectiv biochimice, este pus sub semnul întrebării rolul direct al VHG în inducerea hepatitei cronice. Ponderea ridicată a evidențelor serice de infecție VHG în hepatitele cronice a fost remarcată mai ales la persoane cu HVB sau HVC cronice, asocierea acestor virusuri sugerând eventual rolul lor de *helper* pentru VHG. Infecția cu VHG la pacienți cu HVB sau HVC cronică nu modifică severitatea hepatitei cronice pe care s-a grefat și nici răspunsul pacienților la tratamentul cu interferon (7, 43).

Diagnosticul infecției cu VHG se bazează pe evidențierea genomului viral prin tehnici de amplificare genică, ARN-VHG fiind un index veridic al viremiei și transmisibilității (27). Plecând de la proteina E_2 semipurificată, au fost elaborate teste imunoenzimatice

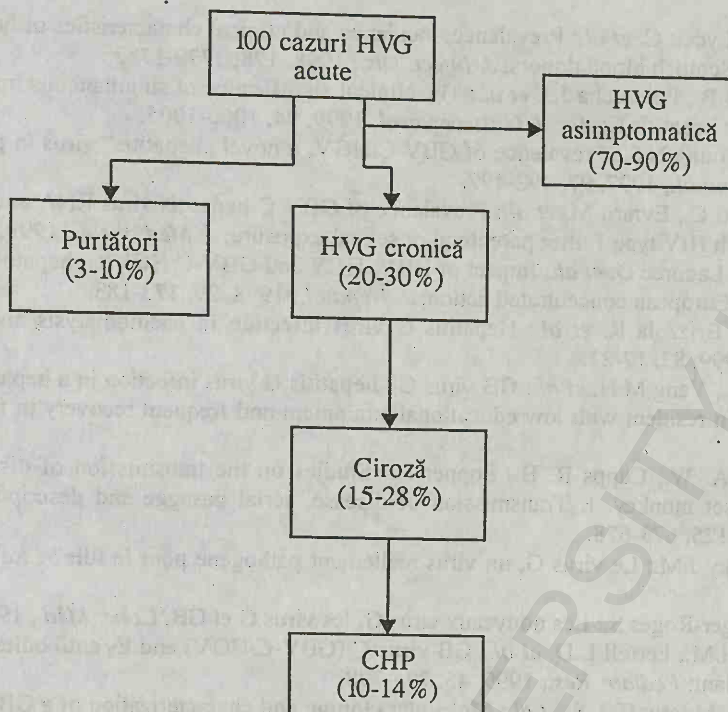


Fig. 1. *Schema evoluției posibile a hepatitei virale G (meta-analiză)*

de identificare a anticorpilor anti-E_2, a căror prezență denotă probabil trecerea prin infecție (16). Testarea concomitentă a ambilor markeri redă mai fidel atât expunerea la virus, cât și profilul infecției (4).

Prevenția

Existând încă unele lacune în cunoașterea naturii procesului infecțios și epidemiologic produs de VHG, prevenția, cel puțin deocamdată, se axează pe *măsuri generale*, comune hepatitelor cu transmitere, predominant, parenterală. Instituirea unui program de instruire privind cunoașterea modalităților de transmitere a VHG și a mijloacelor de prevenție se adresează în primul rând grupurilor populaționale cu risc major: personal medical, pacienți cu dializă iterativă, politransfuzați, narcomani cu administrare i.v. de droguri. Personalul medical din serviciile de recoltare, prelucrare și conservare a sângelui, din unitățile de dializă și chirurgie, respectiv din laboratoarele de serologie și biochimie prezintă un risc major. Pentru evitarea contactului cu produsele biologice contaminate, se recomandă utilizarea echipamentului de protecție în timpul activităților care presupun risc, evitarea unor gesturi cum ar fi recapișonarea lor după folosire, manipularea instrumentarului care ar putea produce leziuni tegumentare. La acestea se adaugă siguranța sterilizării și utilizării echipamentelor medicale și a instrumentarului de unică folosire.

Prevenția specială. Nu există încă preparate pentru uz preventiv, cu eficacitate dovedită. Studiile preliminare efectuate la pacienți cu HVC și HVG cronice presupun că interferonul alfa ar avea acțiune inhibitoare asupra replicării VHG, dar lipsesc observațiile prospective pe termen lung privind acțiunea preventivă a acestuia. La fel, nu sunt disponibile date referitoare la posibilitățile de folosire a Ig în prevenția infecției cu VHG.

Prevenția specifică. Clarificările în direcția cunoașterii structurilor antigenice cu calități imunogene, respectiv a rolului genotipurilor VHG vor permite elaborarea în viitor de vaccinuri candidate. Proteina E_2 ar putea fi o sursă de imunogeni.

Combaterea

Măsurile de combatere a HVG sunt identice cu cele ale celorlalte hepatite virale cu transmitere predominant parenterală. Conduita în caz de contaminare accidentală semnalată la personalul medical constă în decontaminarea plăgii, declararea accidentului, identificarea persoanei sursă, efectuarea testelor serologice pentru infecția cu VHG și, în caz de necesitate, administrarea urgentă de interferon alfa.

Bibliografie

1. Alter H.J., Margolis H.S., Krawczynski K. *et al.*: The natural history of community – acquired hepatitis C in the United States; *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 1494.
2. Alter H.J.: The cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C; *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 1536-1537.
3. Alter H.J., Nakatsuji Y., Helpolder J. *et al.*: The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease; *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 747-754.
4. Alter H.J.: Hepatitis G virus and TT virus. În: *Principles and Practice of Infections Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingston, Philadelphia, 2000, 1760-1766.
5. Anastassopoulou C.G., Paraskevis D., Sypsa V. *et al.*: Prevalence patterns and genotypes of GB virus C/hepatitis G virus among imprisoned intravenous drug users; *J. Med. Virol.*, 1998, 56, 246-252.

6. Blair C.S., Davidson F., Lycett C. *et al.*: Prevalence, incidence and clinical characteristics of hepatitis G virus / GB virus C infection in Scottish blood donors; *J. Infect. Dis.*, 1998, 178, 1779-1782.
7. Brandhagen D.J., Gross J.B., Poterucha J.J. *et al.*: The clinical significance of simultaneous infection with HGV in patients with chronic hepatitis C; *Am. J. Gastroenterol*, 1999, 94, 1000-1005.
8. Brown K.E., Wong S., Young N.S.: Prevalence of GBV-C/HGV, a novel „hepatitis" virus in patients with aplastic anaemia; *Br. J. Haematol.*, 1997, 97, 492-497.
9. Bourlet T., Guglielminotti C., Evrard M. *et al.*: Prevalence of GBV C-hepatitis virus RNA and E_2 antibody among subjects infected with HIV type 1 after parenteral or sexual exposure; *J. Med. Virol.*, 1999, 58, 373-377.
10. Bréchot C., Jaffredo F., Lagorce D. *et al.*: Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinoma in Europe: results of a European concentrated action; *J. Hepatol.*, 1998, 29, 173-183.
11. Campo N., Sinelli N., Brizzola R. *et al.*: Hepatitis G virus infection in haemodialysis and peritoneal dialysis patient; *Nephron*, 1999, 82, 17-21.
12. Cheng P.N., Chang T.T., Yang M.H. *et al.*: GB virus C / hepatitis G virus infection in a hepatitis C virus endemic village: prevalence in resident with low educational attainment and frequent recovery in females; *Liver*, 2000, 20, 222-227.
13. Deinhardt F., Holmes A. W., Capps R. B., Popper H.: Studies on the transmission of disease of human viral hepatitis to marmoset monkey. I. Transmission of disease, serial pasagge and description of liver lesions; *J. Exp. Med.*, 1967, 125, 673-678.
14. Dhumeaux D., Pawlotsky J.M.: Le virus G, un virus réellement pathogène pour le foie? ; *Rev. Prat.*, Paris, 1997, 47, 2093-2094.
15. Denis F., Nicot T., Ranger-Roges S.: Les nouveaux virus G: les virus G et GB; *Conc. Méd.*, 1996, 26, 2477-2487.
16. Elkayam G., Hassoba H.M., Ferrell L.D. *et al.*: GB virus C (GBV-C/HGV) and E_2 antibodies in children preliver and postliver transplant; *Pediatr. Res.*, 1999, 45, 795-798.
17. Erker J.C., Simons J.N., Muerhoff A.S. *et al.*: Molecular cloning and characterization of a GB virus C isolate from a pacient with non A-E hepatitis; *J. Gen. Virol.*, 1996, 77, 2713-2717.
18. Feucht H.H., Zoliner B., Polywska S. *et al.*: Vertical transmission of hepatitis G; *Lancet*, 1996, 347, 615.
19. Halasz R., Barkholt L., Lara C. *et al.*: Relation between GB virus C/hepatitis G virus and fulminant hepatic failure may be secondary to treatment with contaminated blood and/or blood products; *Gut*, 1999, 44, 274-278.
20. Halfon P., Cartouzou G., Ouzan D. *et al.*: Hépatite G. La famille des virus responsables d'hépatites vient encore de s'enrichir; *Rev Prat. (Méd.Gén.)*, 1997, 11, 21-23.
21. Hayashi J., Furusyo N., Sawayama Y. *et al.*: Hepatitis G virus in the general population and patients on hemodialysis; *Dig. Dis. Sci.*, 1998, 43, 2143-2148.
22. Jefrere J.J., Ferec C., Roudot-Thoraval F. *et al.*: GBV-C/hepatitis G virus RNA load in immunodeficient individuals and in immunocompetent individuals; *J. Med. Virol.*, 1999, 59, 32-37.
23. Kaneko T., Hayashi S., Arakawa Y. *et al.*: Molecular cloning of full-length sequence of hepatitis G virus genome isolated from a Japanese patient with liver disease; *Hepatol. Res.*, 1998, 12, 207-216.
24. Karayiannis P., Brind A.M., Pickering J.: Hepatitis G virus does not cause significant liver disease after liver transplantation; *J. Viral Hepat.*, 1998, 5, 35-38.
25. Kubo S., Nishiguchi S., Kuroki T. *et al.*: Poor association of GBV-C viremia with hepatocellular carcinoma; *J. Hepatol.*, 1997, 27, 91-94.
26. Laskus T., Radkowski M., Wang L.F. *et al.*: Lack of evidence for hepatitis G virus replication in the liver of pacients coinfected with hepatitis C and G viruses; *J. Virol.*, 1997, 71, 7804-7806.
27. Lau J.Y., Davis G.L., Kniffen J. *et al.*: Significance of serum HCV-RNA levels in chronic hepatitis C; *Lancet*, 1993, 341, 1501-1504.
28. Lefrere J.J., Roudot-Thoraval F., Morand-Joubert L. *et al.*: Carriage of GB virus C/hepatitis G virus RNA is associated with a slower immunologic, virologic, and clinial progression of HIV disease in coinfected persons; *J. Infect. Dis.*, 1999, 179, 783-789.
29. Linnen J., Wages J., Zhan-Keck Z.Y. *et al.*: Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a tranfusion-transmissible agent; *Science*, 1996, 271, 505-508.
30. Lopez-Aalcorocho J.M., Castillo I., Tomas J.F. *et al.*: Identification of a novel GB type C virus/hepatitis G virus subtype in patients with hematologic malignancies; *J. Med. Virol.*, 1999, 57, 80-84.
31. Love A., Stanzeit B., Gudmundsson S. *et al.*: Hepatitis G virus infections in Iceland; *J. Viral. Hepat.*, 1999, 6, 255-260.
32. Madejon A., Fogeda M., Bartolomé J. *et al.*: GB virus C RNA in serum, liver and peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis B, C, and D; *Gastroenterology*, 1997, 113, 573-579.
33. Mihalache D., Azoicăi D.: Hepatita virală G, în *Patologia infecţioasă mereu în actualitate*; Ed. Gh. Asachi, Iaşi, 2000, 83-105.
34. Mizokami M., Imanishi T., Ikedo K. *et al.*: Mutation patterns for two flaviviruses: hepatitis C virus and GB virus C/hepatitis G virus; *FEBS Lett.*, 1999, 450, 294-298.
35. Mushahwar I.K., Erker J.C., Muerhoff A.S. *et al.*: Tissue tropism of GBV-C and HCV in immunocompromised patients and protective immunity of antibodies to GB virus C second envelope (GBV-C E_2) glycoprotein; *Hepatologia Clinica*, 1998, 6, (Suppl. 1), 23-27.
36. Moncharmont P., Merle P., Degottex J. *et al.*: Virus de l'hépatite G chez les donneurs de sang; *Presse Méd*, 1999, 28, 269-272.
37. Nishiyama Y., Hino K., Sawada N. *et al.*: Little contribution of GB virus C to the development of primary hepatocellular carcinoma in Japan; *J Gastroenterol*, 1999, 34, 494-497.

38. Okamoto H., Nakao H., Inone T.: The entire nucleotide sequences of two GB virus C hepatitis G virus isolated of distinct genotypes from Japan; *J. Gen. Virol.*, 1997, 78, 737-745.
39. Okuda M., Hino K., Korenaga M. *et al.*: GB virus C/hepatitis G viremia and antibody response to the E_2 protein of hepatitis G virus in hemodialysis patients; *J. Clin. Gastroenterol.*, 2000, 30, 425-428.
40. Pawlotsky J.M., Dhumeaux D.: Virus G: le point; *Presse Méd.*, 1999, 28, 1882-1883.
41. Perssoa M.G., Terrault N.A., Detmer J. *et al.*: Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver: Evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic; *Hepatology*, 1998, 27, 877-881.
42. Poovorawan Y., Theamboonlers A., Chongsrisawat V. *et al.*: High prevalence of hepatitis G virus infection in multipletransfused children with thallassaemia; *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1998, 13, 253-256.
43. Romano L., Fabris P., Tanzi E. *et al.*: GBV – C/hepatitis G virus in acute non A-E hepatitis and in acute hepatitis defined aetiology in Italy; *J. Med. Virol.*, 2000, 61, 59-64.
44. Ross R.S., Viazou S., Schmitt U. *et al.*: Distinct prevalence of antibodies to the E_2 protein of GB virus C/hepatitis G virus in different parts of the world; *J. Med. Virol.*, 1998, 54, 103-106.
45. Roth W.K., Waschk D., Marx S. *et al.*: Prevalence of hepatitis G virus and its strain variant, the GB agent, in blood donations and their transmission to recipients; *Transfusion*, 1997, 37, 651-656.
46. Saito T., Ishikawa K., Osei-Kwasi M. *et al.*: Prevalence of hepatitis G virus and characterization of viral genome in Ghana; *Hepatol Res.*, 1999, 13, 221-231.
47. Sarrazin C., Roth W.K., Zeuzem S.: GB virus C/hepatitis G virus – discovery, epidemiology, diagnosis and clinical significance; *J. Gastroenterol.*, 1998, 36, 997-1008.
48. Sather M.A., Soni P.N., Naicker S. *et al.*: GB virus C/hepatitis G virus infection in Kwa Zulu Natal, South Africa; *J. Med. Virol.*, 1999, 59, 38-44.
49. Sauleda S., Reesink H.J., Esteban J.I. *et al.*: Profile of GBV-C/hepatitis G virus markers in patients coinfected with hepatitis C virus; *J. Med. Virol.*, 1999, 59, 45-51.
50. Seme K., Poljak M., Jeverica S. *et al.*: Prevalence of hepatits G virus infection in Slovenian hemodyalisis patients as determined by the detection of viral genome and E_2 antibodies; *Nephron*, 1998, 79, 426-429.
51. Simons J. H., Pilot-Matias T. J., Leary T. P. *et al.*: Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agents; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, SUA, 1995, 95, 3401-3405.
52. Simons J.N., Leary T.A., Dawson G.J. *et al.*: Isolation of novel virus like sequences associated with human hepatitis; *Nature Med.*, 1995, 1, 564-569.
53. Simons J.N., Pilot-Matias T.J., Leary T.P. *et al.*: Identification of two flavivirus genomes in the GB hepatitis agent; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, SUA, 1995, 92, 3401-3405.
54. Skidmore S.J., Collingham K.E.: Prevalence of GB virus C/hepatitis G virus infection in an antenatal population; *J. Med. Virol.*, 1999, 57, 235-237.
55. Streinu-Cercel A., Colțan G., Marin C. *et al.*: Hepatita G in România; *Medical Update*, 1999, 3, 144-145.
56. Tagger A., Donato F., Ribero M.L. *et al.*: A case-control study on GB virus C/hepatitis G virus infection and hepatocellular carcinoma; *Hepatology*, 1997, 26, 1653-1657.
57. Tagger A., Ribero M.L., Larghi A. *et al.*: Prevalence of GB virus C/hepatitis G virus infection in patients with cryptogenic chronic liver disease and patients with primary biliary cirrhosis or Wilson's disease; *Am. J. Gastroenterol*, 1999, 94, 484-488.
58. Takana E., Kiyosawa K., Shimoda K. *et al.*: Evolution of hepatitis G virus infection and antibody response to envelope protein in patients with transfusion – associated non-A, non-B hepatitis; *J. Viral. Hepat.*, 1998, 5, 153-159.
59. Tanaka E., Tacke M., Kobayashi M. *et al.*: Past and present hepatitis G virus infections in areas where hepatitis C is highly endemic and those where is not endemic; *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 110-114.
60. Thomas D.L., Vlahav D., Alter H.J. *et al.*: Association of antibody to GBV-C (hepatitis G virus) with viral clearance and protection from reinfection; *J. Infect. Dis.*, 1998, 177, 539-542.
61. Trisler Z., Seme K., Poljak M. *et al.*: Prevalence of hepatitis C and G virus infections among intravenous drug users in Slovenia and Croatia; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1999, 31, 33-35.
62. Tucker T.J., Smuts H.E., Eedes C. *et al.*: Evidence that GBV-C/hepatitis G virus is primaril a lymphotropic virus; *J. Med. Virol.*, 2000, 61, 52-58.
63. Wejstal R., Manson A.S., Widell A. *et al.*: Perinatal transmission of hepatitis G virus (GB virus type C) and hepatitis C virus infection – a comparison; *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 28, 816-821.
64. Woelfle J., Berg T., Bialek R. *et al.*: GB virus C/hepatitis G virus infection in HIV infected patients with haemophilia despite treatment with inactivated clotting factor concentrates; *Arch. Dis. Child.*, 1999, 80, 429-432 (Abstract).
65. Ycshiba M., Okamoto H., Mishiro S. *et al.*: Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology; *Lancet*, 1995, 346, 1131-1132.
66. Yuan J.M., Govindarajan S., Ross R.K. *et al.*: Chronic infection with HGV in relation to HCC among non-Asians in Los Angeles county, California; *Cancer*, 1999, 86, 936-943.
67. Zampino R., Pickering J., Iqbal M. *et al.*: Hepatitis G virus/GBV-C persistance: absence of hypervariable E_2 region and genetic analysis of viral quasispecies in serum and lymphocytes; *J. Viral. Hepat.*, 1999, 6, 209-218.
68. Zanetti A.R., Tanzi E., Romano L. *et al.*: Multicenter trial on mother-to-infant transmission of GBV-C virus; *J. Med. Virol.*, 1998, 54, 107-112.
69. Zuin G., Saccani B., di Giacomo S. *et al.*: Outcome of mother-to-infant acquired GBV-C/HGV infection; *Arch. Dis. Child.*, 1999, 80, F72-F73.
70. *** *Mannheim-Boehringer Report*, 1995.

Infecţia cu virusul TT

Date generale

Apariţia unor cazuri cu hepatite posttransfuzionale (HPT), după excluderea de la transfuzare a sângelui cu VHB şi VHC, a ridicat problema existenţei şi a altor virusuri cu transmitere parenterală care induc boli cu aspect clinic de hepatită. În decurs de doi ani (1995-1997), au fost descoperite două virusuri asociate HPT, virusul hepatitei G şi virusul TT. Prin tehnici moleculare (RDA – Representational Difference Analysis), autori japonezi au descoperit în serul pacienţilor cu HPT un virus candidat la virusurile hepatice, TTV (Transfusion Transmitted Virus), denumit astfel după iniţialele primului pacient de la care s-a izolat (25).

Genomul virusului TT a fost izolat de la cazuri cu hepatită acută, predominant HPT (24-70%), hepatite cronice criptogene (15-50%); hepatite fulminate (16-40%); CHP (aproximativ 30%). Ponderea infecţiei cu virusul TT din hepatitele cronice sau CHP este ridicată, mai ales în situaţia în care pacienţii au şi infecţii produse de VHB şi VHC. Portajul viral înregistrat la donatorii de sânge şi la populaţia generală are largi variaţii între 2% şi 80% (2, 3, 5, 7, 12, 14, 17, 20, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 37).

Cunoştinţele privind virusul TT, rolul său în patologia umană, sunt abia la început. Rămâne de elucidat în primul rând dacă virusul TT aparţine virusurilor hepatotrope sau este un virus care produce doar viremie, fără afectare hepatică evidentă (29). Vor trebui elucidate şi mecanismele prin care acest virus produce infecţia, respectiv intervenţia lui în cronicizare şi oncogeneză.

Agentul etiologic

Virusul TT este un virus neîncapsidat care conţine ADN monocatenar circular, cu o densitate stabilită prin ultracentrifugare în sucroză de 1, 31-1, 32 g/cm^3. Caracteristicile fizico-chimice şi organizarea genomului îl apropie de virusurile din familia *Circoviridae*, încadrarea taxonomică nefiind încă definitivă. Analiza filogenetică a structurilor secvenţiale ale tulpinilor izolate a stabilit existenţa a 2 genotipuri, fiecare cu câte două subtipuri. Importanţa lor epidemiologică şi clinică, precum şi distribuţia geografică nu sunt încă stabilite (6, 13, 23, 28). Virusul TT este termolabil, se degradează sub acţiunea decontaminanţilor folosiţi în mod uzual, inclusiv sub acţiunea detergenţilor. S-a dovedit a fi sensibil la interferon.

Procesul epidemiologic

Sursa de virus este reprezentată de *bolnavii* cu hepatită acută, hepatită cronică şi de *purtătorii sănătoşi* care excretă virusul prin sânge, materii fecale, lichid seminal, lacrimi, fluide, în care a fost detectat genomul viral (ADN-TTV). Nu a fost evidenţiat în urină şi lichid de transpiraţie (8, 9, 27).

Modurile şi căile de transmitere. *Modul direct* este realizat transfuzional prin sânge sau prin factorii VIII şi IX contaminaţi (28, 29). Se consideră posibilă transmiterea mamă-copil, mai probabil la naştere, infecţia la copii devine persistentă, dar fără afectare hepatică (18). Difuzibilitatea orizontală a virusului prin contact persoană-persoană, mai ales între copii, este, de asemenea, suspectată (7). *Modul indirect*. Prezenţa genomului viral, respectiv a fragmentelor genomice în materiile fecale, precum şi rezultatele experimentale pe maimuţe Rhesus infectate pe cale orală, cu extracte de materii fecale provenite din faza acută a bolii survenită într-o izbucnire epidemică, sugerează posibilitatea modului indirect de transmitere virală, probabil prin alimente sau apă contaminate (16).

Receptivitatea a fost estimată indirect, în sensul că persoanele imunosupresate (HIV-pozitive, îndeosebi cele cu SIDA), cu infecţii hepatice B şi C cronice, toxicomanii au evidenţe de infecţie în proporţii ridicate (30, 35). Cu toate acestea, ponderea procentuală a infecţiei cu TTV la aceste grupuri populaţionale nu diferă prea mult de persoanele sănătoase. Se consideră a avea risc mărit politransfuzaţii, hemofilicii, toxicomanii.

Forme de manifestare a procesului epidemiologic. Datele furnizate de studii epidemiologice şi moleculare au demonstrat că infecţia cu virusul TT are o răspândire universală, fiind constatată în multe ţări şi la variate categorii de persoane. Viremia TTV de 1-2%, înregistrată mai ales la persoane sănătoase sau în hepatitele criptogene (non A-E) din anumite zone geografice, denotă posibilitatea de evoluţie *sporadică* a procesului epidemiologic. Opus acestei situaţii, prezenţa genomului viral în proporţii mari, sau chiar foarte mari, la toate categoriile populaţionale, spre exemplu din Japonia, Taiwan, Brazilia, indică posibilitatea de evoluţie *endemică* (7, 12, 24). Cu toate că prevalenţa infecţiei cu virusul TT este ridicată în zonele endemice pentru infecţia cu VHC, modelele celor două infecţii pot fi diferite, asocierea TTV cu VHC nefiind obligatorie (34). Izbucniri *epidemice* în care alimentele au fost suportul în transmitere s-au semnalat China şi Japonia (15, 16).

Semne clinice de recunoaştere

Problema controversată care necesită rezolvare este dacă virusul TT are sau nu tropism hepatic primar. Argumentele pentru multiplicarea lui în ficat sunt: titruri de 10-100 ori mai mari ale virusului izolat din ficat, decât cele din ser şi existenţa acestuia în ţesutul hepatic, documentată însă numai de unele cercetări. Incertitudinea privind hepatotropismul virusului derivă din necorelarea dintre modificările histologice hepatice şi nivelul transaminazelor serice, respectiv între acestea şi viremie, precum şi faptul că HPT este în continuă scădere, cu toate că ponderea donatorilor de sânge ADN-TTV pozitivi este ridicată (4, 7, 10, 17, 20, 22,

36). Durata viremiei este, de asemenea, o problemă controversată, unii autori susțin că este tranzitorie (25), alții că este de lungă durată (9, 20, 31). Virusul TT produce infecții acute rezolutive (1, 11), posibil și infecții persistente; deocamdată nu este demonstrat rolul acestuia în cronicizare. Ar fi posibil ca virusul TT să producă doar viremie, fără să existe o asociere clară cu o hepatită veritabilă (12, 22, 29).

Hepatita acută TT se instalează posttransfuzional, după o *incubație* de 6-8 săptămâni, semnele de *debut* și din perioada de *stare* sunt cele ale hepatitelor în general, fiind însoțite de creșteri moderate ale transaminazelor serice. Infecția se autolimitează, viremia dispărând paralel cu normalizarea enzimelor hepatice. În infecțiile persistente, simptomatologia clinică este puțin marcată, viremia este de durată, valorile transaminazelor serice sunt medii, uneori se înscriu în limitele normalului.

Prevenția

Principalele măsuri preventionale sunt cele de *prevenție generală* și presupun interceptarea transmiterii enterale și parenterale. De rezolvarea problemei, încă neelucidate, se leagă și oportunitatea instituirii unor măsuri preventionale *speciale și specifice*. În afara interferonului, la care virusul TT s-a dovedit a fi sensibil, nu se cunosc substanțe antivirale care ar putea fi utilizate prevențional sau terapeutic. Nu există vaccin.

Combaterea

Combaterea face apel la măsurile aplicabile în focarul produs de oricare tip de virus al hepatitelor.

Bibliografie

1. Alter H. J.: Hepatitis G virus and TT virus. În: *Principles and Practice of Infections Diseases*; Mandell G.L., Benett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingston, Philadelphia, 2000, 1766.
2. Berg T., Schreier E., Heuft H.G. *et al.*: Occurrence of o novel DNA virus (TTV) infection in patients with liver disease and its frequency in blood donors; *J. Med. Virol.*, 1999, 59, 117-121.
3. Charton M., Adjei P., Poterucha J. *et al.*: TT virus infection in North American blood donors, patients with fulminant hepatic failure and cryptogenic cirrhosis; *Hepatology*, 1998, 28, 839-841.
4. Cheng J.D., Hada T., Liu W.D. *et al.*: Investigation of TTV by in situ hibridization in patients with chronic hepatitis; *Hepatol. Res.*, 2000, 18, 43-53.
5. Gimenez-Barcons M., Forms X., Ampurdanes S. *et al.*: Infection with a novel human virus (TTV) has no pathogenic significance in patients with liver disease; *J. Hepatol.*, 1999, 30, 1028-1034.
6. Halfon P., Cacoub P.: Transmitted Transfusion Virus (TTV): un nouveau virus hépatotrope, à la recherche d'une maladie; *Presse Méd.*, 1999, 29, 1592-1594.
7. Hsieh S.Y., Wu Y.H., Ho Y.P. *et al.*: High prevalence of TT virus infection in healthy children and adults and patients with liver disease in Taiwan; *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37, 1829-2831.
8. Inami T., Konomi N., Arakawa Y., Abe K.: High prevalence of TT virus DNA in human saliva and semen; *J. Clin. Microbiol.*, 2000, 38, 2407-2408.
9. Irving W.L., Ball J.K., Berridge S. *et al.*: TT virus infection in patients with hepatitis C: frequency, persistance and sequence eterogeneity; *J. Infect. Dis.*, 1999, 180, 27-34.
10. Jiang R.L., Lu Q., Luo K.X., Tan F.M.: A prospective study of transfusion-transmitted virus transmission by blood transfusion; *J. Viral. Hepat.*, 1999, 6, 49-51.
11. Kanda T., Yokosuka O., Ikeuchi T. *et al.*: The role of TT virus infection in acute viral hepatitis; *Hepatology*, 1999, 29, 1905-1908.
12. Kato T., Mizokami M., Orito E. *et al.*: High prevalence of TTV infection in Japonese patients with liver disease and in blood donors; *J. Hepatol.*, 1999, 3, 221-227.
13. Khudyakov Y.E., Cong M.E., Nichols B. *et al.*: Sequence eterogeneity of TTV and closely related viruses; *J. Virol.*, 2000, 74, 2990-3000.
14. Kim S.R., Hayashi Y., Kudo M. *et al.*: TTV positivity and transfusion history in non B, non-C hepatocellular carcinoma; *Intervirology*, 2000, 43, 13-15.
15. Luo K.X., Zhang L., Wang S.S. *et al.*: An outbreak of enterically transmitted non-A, non-E viral hepatitis; *J. Viral. Hepat.*, 1999, 6, 59-64.
16. Luo K.X., Liang W.F., He H.T. *et al.*: Experimental infection of nonenveloped DNA virus (TTV) in Rhesus monkey; *J. Med. Virol.*, 2000, 6, 159-164.
17. Martinez N. M., Garcia F., Alvarez M. *et al.*: TT virus at several population from Spain; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6 (Suppl. 1), 19 (abstract).
18. Martino M., Moriondo M., Azzari C. *et al.*: TT virus infection in human immunode-ficiency virus type 1 infected mothers and their infants; *J. Med. Virol.*, 2000, 61, 347-351.
19. Matsubara H., Michita K., Horiike N. *et al.*: Existence of TT virus DNA in extracellular body fluids from normal healthy Japanese subjects; *Intervirology*, 2000, 43, 16-19.
20. Matsumoto A., Yen A.E., Shih J.W. *et al.*: Transfusion associated TT virus infection and its relationship to liver disease; *Hepatology*, 1999, 30, 283-288.
21. Nakano T., Park Y.M., Mizokami M. *et al.*: TT virus infection among blood donors and patients with non-B, non-C liver diseases in Korea; *J. Hepatol.*, 1999, 30, 389-393.
22. Naoumov N.V., Petrova E.R., Thomas M.G. *et al.*: Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease; *Lancet*, 1998, 352, 195-197.
23. Niel C., de Oliveira J.M., Ross R.S. *et al.*: High prevalence of TT virus infection in Brazilian blood donors; *J. Med. Virol.*, 1999, 57, 259-263.

24. Niel C., Saback F.L., Lampe E.: Coinfection with multiple TTV strains belonging to different genotypes is a common event in healthy Brazilian adults; *J. Clin. Microbiol.*, 2000, 38, 1926-1930.
25. Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K. *et al.*: A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknowen etiology; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997, 24, 92-97.
26. Okamoto H., Nishizawa T., Kato N. *et al.*: Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknowen etiology; *Hepatol. Res.*, 1998, 10, 1-16.
27. Okamoto H., Akahane Y., Ukita M. *et al.*: Fecal excretion of a nonenvelopped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A-G hepatitis; *J. Med. Virol.*, 1998, 56, 128-132.
28. Okamoto H., Kato N., Iizuka H. *et al.*: Distinct genotypes of a nondevelopped DNA virus associated with posttransfusion non-A to non-G hepatitis (TTV) in plasma and peripheral blood mononuclear cells; *J. Med. Virol.*, 1999, 57, 252-258.
29. Ouzan D., Halfon P.: Le TTV: un nouveau virus des hépatites?; *Rev. Prat.*, 1999, 13, 1507-1508.
30. Schroter M., Feucht H.H., Zollner B. *et al.*: Prevalence of TTV viremia among healthy subjects and individuals at risk for parenterally transmitted diseases in Germany; *Hepatol. Res.*, 1999, 13, 205-211.
31. Simmonds P., Davidson F., Lycett C. *et al.*: Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products; *Lancet*, 1998, 352, 191-195.
32. Tagger A., Donato F., Ribero M.L.: A case-control study on a novel DNA virus (TT virus) infection and hepatocellular carcinoma; *Hepatology*, 1999, 30, 294-299.
33. Tanaka Y., Mizokami M., Onto E. *et al.*: A new genotype of TT virus (TTV) infection among Colombian native Indians; *J. Med. Virol.*, 1999, 57, 264-288.
34. Umemura T., Tanaka E., Ota M. *et al.*: TT virus infection in an area of high-endemicity for hepatitis C; *Hepatol. Res.*, 1999, 13, 212-220.
35. Utsunomiya S., Yoshioka K., Wakita T. *et al.*: TT virus infection in hemodialysis; *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 3567-3570.
36. Watanabe H., Shinzawa H., Shao L. *et al.*: Relationship of TT virus infection with prevalence of VHC infection and elevated alanine aminotrasferase levels; *J. Med. Virol.*, 1999, 58, 235-238.
37. Yoshida H., Kato H., Shiratori Y. *et al.*: Poor association of TT virus viremia in hepatocellular carcinoma; *Liver*, 2000, 20, 247-252.

Poliomielita

Aurel Ivan

Date generale

Poliomielita, în evoluţia ei naturală, se prezintă ca o viroză acută, transmisibilă, determinată de virusuri capabile să inducă manifestări epidemiologice şi clinice variate.

În majoritatea cazurilor, poliomielita evoluează benign, dar s-a impus ca problemă majoră de sănătate populaţională, din pricina riscului paralitogen (35, 36, 37, 39). Letalitatea medie a fost, în trecut, evaluată la 5-10%, cu riscul de a ajunge la 25-95% în formele clinice grave, semnalate la extremele grupurilor de vârstă, la gravide şi la persoane cu imunodepresie.

În istoria sa, poliomielita a cunoscut denumiri variate, precum: boala Heine-Medin, poliomielita anterioară acută, paralizia spinală, debilitatea membrelor inferioare şi, mai frecvent utilizată, cea de paralizie infantilă. Se consideră că poliomielita a fost semnalată în Antichitate, fapt susţinut şi de basorelieful egiptean în care preotul Ruma (1580-1350 î.Hr.) are piciorul drept atrofiat şi în poziţie ecvină. În 1789, Underwood a realizat prima descriere amplă a bolii, denumind-o debilitate a extremităţilor inferioare, iar Küssmaul – poliomielita acută anterioară, pentru ca Heine, la 1840, s-o numească paralizie spinală, evidenţiind sechelele posibile ale bolii pe care o considera contagioasă. La 1894, este descrisă, de către Caverly, în SUA, o epidemie de „paralizie infantilă", iar în 1908, Landsteiner şi Popper, în Austria, emit ipoteza etiologiei virale şi reproduc boala la maimuţe. Studiul epidemiei din anul 1916 care a evoluat la New York a adus dovezi asupra procesului epidemiologic al poliomielitei.

Descoperirea culturilor celulare le-a permis lui Weller şi Robbins izolarea, în 1949, a virusului poliomielitei, iar în 1931, Burnet şi MacNamara au identificat cele trei tipuri de virus, care în 1949 au fost caracterizate de către Bodian *et al.* În 1952, Bodian şi Horstman au descoperit faptul că viremia apare precoce şi au emis ipoteza după care răspândirea virusurilor poliomielitei spre sistemul nervos central se realizează pe căi extraneurale (7, 10, 20, 36, 39). De-a lungul vremii, au fost semnalate numeroase şi severe epidemii de poliomielită. Astfel, în 1911, 1913, 1919 şi 1929, ţările din Scandinavia au fost afectate de epidemii cu o letalitate care a depăşit 15%. În SUA, în 1927, a evoluat o epidemie cu peste 10.000 cazuri cu paralizie postpoliomielită şi o alta, în 1953, cu peste 30.000 de îmbolnăviri, cu o letalitate ridicată. În anul 1952, o epidemie severă a evoluat în Danemarca, înregistrându-se 131,7 cazuri la 100.000 locuitori, iar în 1953, în Norvegia, cu 70,9 cazuri la 100.000 locuitori. După al doilea Război Mondial, poliomielita devine o maladie cu răspândire universală, determinând grave implicaţii medicale şi socioeconomice, care au impus intensificarea cercetărilor pentru obţinerea de vaccinuri

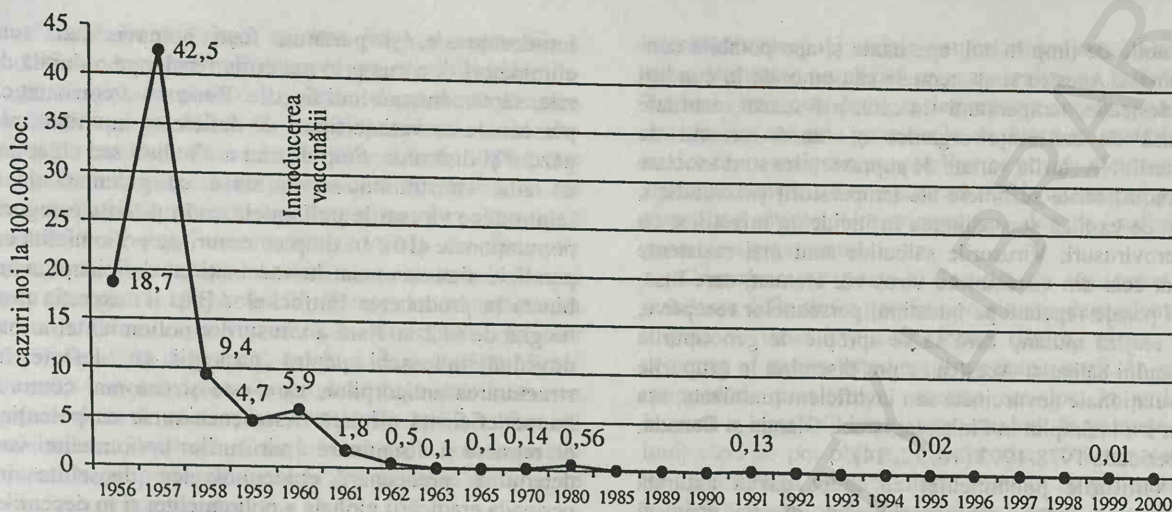


Fig.1. *Evoluția valorilor incidenței poliomielitei, în România, în perioada 1956-2000 (după: CCSSDM-MSF)*

a căror largă utilizare va modifica dramatic istoria naturală a acestei maladii.

În România, prezența poliomielitei s-a evidențiat prin epidemia din 1927-1928, cu o morbiditate de 11,3 cazuri la 100.000 locuitori. A urmat o evoluție predominant sporadică, până în 1949-1960, când s-au semnalat iarăşi manifestări epidemice, cu amploare variabilă. În 1956 s-a înregistrat o epidemie cu 18,3 cazuri la 100.000 locuitori, pentru ca epidemia cea mai puternică şi severă să se semnaleze în 1957-1958, cu 42,7 cazuri la 100.000 locuitori, ceea ce a reprezentat aproximativ 10.000 de cazuri, cu peste 1.000 decese. Tendința la epidemizare, tot mai intensivă, a fost stopată prin declanşarea acțiunilor de imunizare, la început cu vaccin cu virus omorât şi apoi, din anul 1961, cu virus viu atenuat. Se poate aprecia că, în evoluția sa naturală, poliomielita a fost semnalată universal, cu manifestări epidemiologice şi clinice foarte variate, inclusiv cu riscul producerii paraliziei. În țările în curs de dezvoltare, înainte de vaccinoprevenția realizată în cadrul Programului Extins de Imunizări (PEI), se înregistrau anual peste 250.000 cazuri de poliomielită paralitică (20, 24, 36, 39). În țările dezvoltate, epidemiile de poliomielită erau mai puțin extensive, dar la fel de periculoase. În SUA, în 1952, s-au raportat 21.269 cazuri ($13{,}6^0/_{0000}$) pentru ca, după introducerea vaccinării prin program, să se înregistreze tot mai puține cazuri pentru a ajunge la zero, încă din 1987 (53, 57, 58). Şi în România, după ultimul episod epidemic din 1956-1958, când morbiditatea a ajuns la $42{,}5^0/_{0000}$, introducerea vaccinării antipoliomielită a redus morbiditatea, la $0{,}04^0/_{0000}$ în 1985, pentru a se menține sub presiunea vaccinoprevenției, la numai câteva cazuri pe an, ceea ce reprezintă $0{,}01^0/_{0000}$ (Fig.1).

Situația epidemiologică mondială a poliomielitei, ca urmare a impactului favorabil indus de vaccinoprevenție, rezultă din faptul că, în 1988, infecția cu virusurile poliomielitei era semnalată în 125 de țări, de pe toate continentele, iar anual, 350.000 de cazuri prezentau paralizie, pentru ca, în 1999 să se confirme 7.086 cazuri de poliomielită cauzate de virusul sălbatic, dintre care 1.126 în India. În anul 2000, numărul acestora a scăzut la 394, dintre care 51,4% în Africa, 27,6% în Asia de Sud-Est şi 21,0% în regiunea Mediteranei de Est. În anul 2001, în cele 6 regiuni ale OMS au fost confirmate numai 3 cazuri cu virus sălbatic, din totalul de 38 îmbolnăviri (10, 22, 27, 67). În SUA, ultimul caz de poliomielită cu virus sălbatic autohton a fost înregistrat în 1979. Au fost certificate ca libere de poliomielită, în 1994, regiunea Americilor şi apoi a Europei şi a Pacificului de Vest (56, 58, 62). Ultimul caz de poliomielită cu virus sălbatic indigen a fost raportat în Americi, în 1991, în Pacificul de Vest, în 1997, şi în Europa, în 2000. Virusul sălbatic al poliomielitei tip 1 şi 3 continuă să circule în India şi Africa. Dispariția din circulație a virusului sălbatic, în cele mai multe arii geografice, a mărit interesul pentru a cunoaşte potențialul virusului vaccinal de a circula în populație. De exemplu, s-a constatat că, în Egipt, virusul tip 2 circulă de peste 5 ani, toate cazurile de poliomielită semnalate în această perioadă fiind cauzate de acest virus, iar analiza secvențelor nucleotidice a evidențiat că virusul sălbatic tip 2 indigen sau „de import" nu a mai circulat din anul 1979. Situații similare s-au raportat, recent, în Republica Dominicană şi Haiti, cu amploarea tipului 1, iar în Egipt şi China, a tipului 2.

Agentul etiologic

Virusurile poliomielitei fac parte din genul *Enterovirus*, familia *Picornavirus*. Pe baza testului de neutralizare, se disting trei serotipuri cu importante deosebiri între ele, iar infecția produsă de acestea conferă o imunitate pe termen lung, specifică de serotip. Tipul 1 a fost cel mai frecvent implicat în producerea paraliziei postpoliomielită (7, 15). Virusurile poliomielitei au dimensiuni reduse, se dezvoltă în culturi celulare de diferite tipuri şi pot reproduce infecția la maimuțe, după inocularea pe cale intraspinală, intracerebrală, peritoneală, nazală şi intramusculară; tipul 2 poate fi izolat şi după inocularea şobolanului de bumbac; sunt rezistente la desicație, la temperatura camerei, la –70°C, în suspensii apoase de materii fecale, în apa potabilă contaminată şi, perioade lungi de timp, în apa reziduală. Distrugerea acestor virusuri poate fi realizată prin expunerea la acțiunea soarelui, la radiațiile ultraviolete, prin efectul oxidant al substanțelor decontaminante clorigene, a permanganatului de potasiu, apei oxigenate sau ozonului. Virusurile poliomielitei, aflate în produse organice, eliminate de surse umane, sunt protejate şi pot supraviețui mult timp sub acțiunea agenților fizici sau chimici recunoscuți ca virulicizi. De asemenea, pot rămâne viabile perioade

variabile de timp în sol, ape uzate şi apa potabilă contaminată. Acestea sunt atenuate sau omorâte în condiţii de desicaţie, temperatură ridicată, pH scăzut, cantitate redusă de substanţe organice şi număr crescut de bacterii. Nivelurile variate de supravieţuire sunt asociate cu modificările sezoniere ale temperaturii şi umidităţii, ceea ce explică sezonalitatea în incidenţa infecţiilor cu enterovirusuri. Virusurile sălbatice sunt mai rezistente decât cele din vaccinul cu virus viu atenuat, care însă, prin pasaje repetate pe intestinul persoanelor receptive, pot realiza mutanţi care să se apropie de genotipurile virusului sălbatic. Acestea se pot disemina în grupurile populaţionale nevaccinate sau insuficient imunizate, aşa cum s-a întâmplat în Finlanda, Israel, Olanda şi Canada, în perioada 1978-1993 (10, 12, 14).

Virusurile poliomielitei au drept gazdă naturală organismul uman, dar experimental infecţia poate fi reprodusă la primatele neumane şi chiar la unele specii de mamifere. Ocazional şi numai prin injectare directă în sistemul nervos central (SNC), tulpinile din vaccinul cu virus viu atenuat pot produce paralizii la unele specii de maimuţe, dar, în general, acestea au o neurovirulenţă redusă şi o capacitate diminuată de replicare la nivelul intestinului, comparativ cu tulpinile de virus sălbatic. Doza infectantă este foarte mică, iar tulpinile de virus sălbatic au capacitatea de a se implanta şi multiplica la nivelul orofaringelui şi al epiteliului intestinal şi, de asemenea, în formaţiunile limfatice adiacente, cu posibilitatea invadării ţesutului reticulo-endotelial, producând viremie, cu intensităţi variate, care explică formele clinice diferite, de la cele tipice, paralitice, până la cele asimptomatice, majoritar semnalate. Calea parcursă de virus pentru a invada SNC este încă discutabilă, deşi s-au obţinut dovezi care atestă pasajul virusului la nivelul tecilor nervilor periferici din muşchi şi, într-o anumită măsură, prin circulaţia sangvină. De la SNC, virusurile se propagă pe cale neurală, iar leziunile principale şi cu întinderi variabile interesează neuronii cu funcţie motorie şi autonomă, leziuni de care depinde natura manifestărilor clinice. Când nu se produce viremia, infecţia rămâne inaparentă, cum se întâmplă în majoritatea cazurilor, iar dacă este învinsă rezistenţa celulară şi umorală, are loc invazia SNC, cu riscul producerii paraliziei, situaţie dependentă de factori care ţin de virus şi de gazdă (5, 20, 36, 37, 39).

Procesul epidemiologic

În condiţiile în care vaccinoprevenţia tinde să excludă existenţa receptivilor la infecţia cu virusurile poliomielitei, vom prezenta „modelul clasic" de proces epidemiologic, care doar în mod excepţional se va mai putea constitui în viitor (14, 20, 36, 39).

Surse de agenţi patogeni. Virusurile poliomielitei pot fi diseminate de *omul bolnav*, predominând copiii, care pot prezenta forme tipice, paralitice (1:40, 1:100) şi atipice, neparalitice, subclinice, inaprente; contagiozitatea bolnavilor durează 7-10 zile de la debut şi este dependentă de prezenţa virusurilor în secreţiile nazofaringiene şi în materiile fecale; *omul purtător de virus*: purtătorul preinfecţios diseminează timp de 4-5 zile înaintea debutului bolii, prin secreţiile nazofaringiene şi materiile fecale; *purtătorul sănătos*, cu diseminare prin materiile fecale pe durata a 1-3 săptămâni sau luni de zile la persoanele cu imunosupresie, şi purtători foşti bolnavi, care sunt eliminatori de virus prin materiile fecale, pe o durată de zile, săptămâni sau luni de zile. Recent s-a constatat că persoanele cu variate tipuri de deficienţe imunitare pot găzdui şi disemina, timp de mai multe luni sau chiar ani de zile, constituindu-se în surse cu potenţial de a reintroduce virusurile poliomielitice în diferite categorii populaţionale (10). În timp ce cazuri de poliomielită cu paralizie s-au semnalat la vaccinaţi cu deficienţă combinată în producerea limfocitelor B şi T, excreţia prelungită de la 2 la 7 ani a virusurilor poliomielitei a fost dovedită îndeosebi pentru pacienţii cu defecte în structurarea anticorpilor, care este şi cea mai comună imunodeficienţă primară. Asemenea surse cu potenţial de reţinere şi diseminare a virusurilor poliomielitei vor determina preocupări epidemiologice deosebite în perioada eradicării globale a poliomielitei şi în deceniile care vor urma (1, 10, 15, 19, 20).

Modurile şi căile de transmitere. *Modul direct* de transmitere este frecvent implicat, deoarece poliomielita, ca enteroviroză, se încadrează în grupul bolilor ce afectează prioritar populaţiile defavorizate socioeconomic, care nu dispun de igienizare cotidiană optimă. Transmiterea prin modul direct se poate întâlni în familii aglomerate şi colectivităţi de asistenţă medico-socială a copiilor. *Modul indirect* intervine în transmiterea virusurilor poliomielitei care, fiind rezistente la acţiunea factorilor ambientali, sunt uşor vehiculate prin căi de transmitere contaminate, cum sunt: apa, alimentele (mai ales laptele şi derivatele, vegetalele), obiectele, mâinile, aerul, muştele etc.

Receptivitatea la infecţia cu virusurile poliomielitei este generală pentru persoanele care nu posedă anticorpi specifici pentru cele trei tipuri de virus şi la titruri protective. Receptivitatea este deosebit de intensă la copiii fără anticorpi proveniţi de la mamă, ca urmare a trecerii prin infecţie sau după vaccinare. Imunitatea postinfecţioasă şi postvaccinală este durabilă, dar specifică de tip. Atât copiii, cât şi adulţii sunt supuşi unui proces de „reimunizare ocultă", prin contactul cu doze mici de virus provenind de la copiii recent imunizaţi cu vaccin cu virus viu atenuat. Anumite grade de receptivitate se pot întâlni la unele persoane vaccinate care fie că nu răspund suficient de intens la vaccinare, fie pierd repede anticorpii, titrul lor devenind neprotectiv. În unele situaţii epidemiologice, poliomielita se poate întâlni la adolescenţi, tineri adulţi şi adulţi (28, 20, 39, 53).

Formele de manifestare ale procesului epidemiologic. Până în anul 1800, poliomielita a determinat cazuri *sporadice*, pentru ca apoi să fie semnalate epidemii în Scandinavia, Europa Occidentală şi SUA. După 1950, poliomielita produce manifestări *epidemice*, cu o anumită ciclizare multianuală. Dacă până în 1920 peste 90% dintre cazuri se înregistrau la copiii în vârstă de până la 5 ani, de unde şi denumirea de „paralizie infantilă", după 1950, incidenţa maximă interesa grupurile de vârstă 5-9 ani, iar peste 30%, pe cele de peste 15 ani. Înainte de 1900, circulaţia virusului printre copiii mici era comună şi, ca atare, imunizantă; pe măsură ce s-a dezvoltat interesul pentru igienizarea vieţii, copiii au rămas, în proporţii tot mai mari, neimunizaţi, şi astfel infecţia s-a extins şi la grupurile de vârstă mai mari, permiţând constituirea epidemiilor.

Practicarea pe scară tot mai largă a vaccinării a modificat dramatic manifestarea procesului epidemiologic, inițial în țările dezvoltate și apoi, pe măsura extinderii programului de vaccinoprevenție, și în alte zone ale lumii. După modelul SUA, unde în 1979 a fost semnalat ultimul caz de poliomielită autohtonă, în tot mai multe situații sunt înregistrate cazuri de poliomielită paralitică la copiii imunizați cu vaccin cu virus viu atenuat sau la contacții acestora. Asemenea îmbolnăviri s-au înregistrat după 7-21 zile de la administrarea vaccinului cu virus viu atenuat, interesând mai ales copiii în vârstă de până la 4-5 luni. În peste 80% dintre cazuri, îmbolnăvirea s-a produs după administrarea primei doze de vaccin, iar serotipurile 3 și 2 au fost cel mai adesea implicate. Totuși, acest risc a fost semnalat numai în proporție de 1 caz la 2,6 milioane de doze de vaccin cu virus viu atenuat.

Sub influența vaccinoprevenției realizate prin program, poliomielita nu mai are o evoluție naturală, iar formele de manifestare epidemiologică și clinică sunt modificate. Astfel, *manifestarea sporadică* a devenit dominantă, îmbolnăvirile înregistrându-se pe seama „golurilor imunitare", fiind, în general, atipice și semnalate numai în ariile geografice unde persistă încă „goluri imunitare" și „focare epidemice reziduale". Manifestarea *endemică* și *epidemică* constituie situații rar întâlnite, îndeosebi în Asia de Sud-Est și Africa. Izbucnirile epidemice semnalate în 1990 și 1992 în Olanda și Canada au avut ca surse primare copiii nevaccinați din unele secte religioase (14, 23, 38, 40). Acoperirea vaccinală, care depășește 50-60% în zonele cele mai deficitare și este de peste 90% în multe arii geografice, împiedică constituirea unor procese epidemiologice extensive și, treptat, se tinde spre sporadicitatea de eradicare: 0, 03-0, 01$^0/_{0000}$ de locuitori.

Semne clinice de recunoaștere

Deși în condițiile actuale aspectele clinice ale poliomielitei „clasice" tind să îmbrace un caracter istoric, este util să avem asemenea informații chiar și numai pentru a ne orienta un diagnostic în cazul unor forme sporadice și atipice, frecvent semnalate în etapa finală a eradicării acestei maladii. *Incubația* este variabilă, de la 3 la 21 de zile, cu o medie de 7-14 zile. *Invazia*, cu o durată de câteva zile, este marcată de febră, care poate atinge valori de 39°C, coriză, faringită, mialgii, anorexie, greață, vărsături, dureri vagi abdominale, indispoziție, iritabilitate, insomnie sau somnolență, cefalee. *Starea* poate fi reprezentată de perioada în care este depistat bolnavul, urmare a ignorării simptomelor de debut, cu intensitate moderată, paralizia fiind semnalul major. Este posibil ca, după perioada de invazie, să apară pentru 2-4 zile o ameliorare, după care febra înregistrează valori ridicate, iar manifestările din partea sistemului nervos să fie evidente. Manifestările paralitice apar după 4-30 de zile de la infecție (medie 7-21 zile) și sunt favorizate de mărimea dozei infectante, vârsta ridicată, graviditate, eforturi fizice intense, de efectuarea amigdalectomiei, injectărilor intramusculare, în timp ce pacientul este deja infectat cu virusul poliomielitei. Paraliziile sunt de tip flasc, hipotone, cu abolirea mișcărilor active, cu diminuarea până la dispariție a reflexelor osteotendinoase. Paraliziile sunt asimetrice și predomină la mușchii rădăcinii membrelor inferioare, cu posibilitatea interesării celor mai variate grupuri musculare. La copiii mici, depistarea paraliziei se poate realiza cu întârziere. Tabloul clinic este dominat de prezența durerii spontane sau declanșate prin manevrele de îngrijire a stării de anxietate, necesitatea adoptării unor poziții vicioase, iar starea de conștiență este păstrată. De la caz la caz, pot fi semnalate multe alte simptome, dovada suferinței generale a organismului.

Convalescența poate fi însoțită de vindecare sau instalarea definitivă a paraliziilor, situație dependentă de tulpina de virus implicată, forma clinică, vârsta, precocitatea și natura intervențiilor recuperatorii. În cazul retrocedării paraliziilor, aceasta are loc în ordinea inversă a instalării lor și este maximă în primele trei luni, când se pot obține, aproximativ, 50% recuperări. Se apreciază că 10-15% dintre bolnavii cu poliomielită paralitică rămân cu deficiențe motorii nerecuperabile, cu atrofii musculare, deformații și tulburări trofice. În istoria manifestărilor clinice ale poliomielitei sunt semnalate: formele neparalitice, peste 90% din total, care pot fi asimptomatice, abortivă și meningiană; formele paralitice, de tip spinal, bulbar, encefalitic, mixt, atipic. *Complicațiile* sunt variate în funcție de forma clinică, vârstă, precocitatea și calitatea intervențiilor terapeutice și recuperatorii. De-a lungul timpului au fost semnalate complicații: pulmonare (edem pulmonar, atelectazie, pneumonii bacteriene), cardiovasculare (miocardita, hipertensiune arterială), digestive (atonie gastrică, acută, ileus paralitic, hemoragii digestive), renale (litiază, pareză vezicală, infecții), escare de decubit, tulburări psihice, anxietate cronică ș.a. (7, 20, 28, 36, 39).

Prevenția

În epoca prevaccinală, prevenția poliomielitei se baza pe *măsuri generale* care includeau educația populațională în vederea cooperării la igienizarea vieții cotidiene, îndeosebi a copiilor din familii sau instituții pentru preșcolari și școlari sau cei aflați în unități de asistență medico-socială. Evitarea contaminării apei potabile, a alimentelor posibil a fi consumate netratate termic, a mâinilor și a unor obiecte constituie și astăzi măsuri cu un impact prevențional deosebit. Supravegherea epidemiologică generală a colectivităților de copii și adolescenți, a gravidelor și a persoanelor cu imunosupresie a contribuit mult la evitarea apariției și răspândirii poliomielitei. Pentru copiii cu risc major, prematuri, distrofici, cei cu imunosupresie moștenită sau dobândită, *prevenția specială* cu imunoglobuline standard avea posibilitatea să asigure un anumit grad de protecție. *Prevenția specifică* a avut un impact deosebit de favorabil asupra procesului epidemiologic al poliomielitei. În 1910, Levaditi și Landsteiner prepară primul vaccin, folosind suspensie cerebrală tratată prin căldură la 55°C timp de 30-60'. Lépine, în 1935, experimentează un vaccin cu virus cultivat pe nevrax de maimuță, omorât cu albastru de metilen și radiații luminoase. În același an, Cowie prepară un produs similar, dar tratat cu fenol. Brodie, în 1936, realizează un vaccin cu virus omorât prin formol, iar Kolmer, cu ricin-oleat de sodiu. În aceeași perioadă, au fost experimentate numeroase alte vaccinuri „candidate", care au dovedit însă o slabă imunogenitate. După 1950, au fost realizate preparate vaccinale cu eficiență superioară, ca urmare a folosirii culturilor celulare,

diferite metode de tratare şi mai multe categorii de adjuvanţi. Astfel, se experimentează variante ale vaccinului cu virus omorât de către Salk (SUA), Milzer (SUA), Gard (Suedia), Lépine (Franţa), Hilleman (SUA) ş.a. (7, 13, 19, 20, 26).

În practica vaccinoprevenţiei s-au impus, contribuind în mod hotărâtor la eradicarea poliomielitei, vaccinul cu virus omorât şi cel cu virus viu atenuat.

Vaccinul cu virus omorât prin tratare cu formol, preparat de J. Salk, a fost utilizat în Europa şi Canada, iar în 1987 a fost licenţiat în SUA. Preparatul vaccinal produs de Aventis Pasteur a fost obţinut din tulpini de virus cultivate pe celule de rinichi de maimuţă, fiind mai imunogen decât vaccinurile utilizate în trecut. Eficienţa protectivă de 99-100% este asigurată prin administrarea a 4 doze de trivaccin, la vârsta de 2, 4, 6-18 luni şi 4-6 ani, cu o durată protectivă de 5 ani, deşi media titrurilor scade treptat (13, 20, 26, 33, 49).

Vaccinul cu virus viu atenuat preparat de A. Sabin, sub forma unui produs antigenic trivalent, asigură o imunizare completă după 4 doze, administrate pe cale orală, la vârsta de 2, 4, 6-18 luni şi la 4-6 ani. După 2 luni de la a treia doză, seroconversia pentru cele 3 serotipuri depăşeşte 96% şi persistă în proporţie de 84-98% şi după 5 ani de la imunizarea primară, iar un eventual contact cu virusul din vaccin poate ridica nivelul seroconversiei. IgA secretorii antivirus al poliomielitei apar la nivelul orofaringelui şi duodenului la 1-3 săptămâni după vaccinare şi persistă 5-6 ani. Imunizarea mucoasei intestinului are un nivel similar cu cea înregistrată după infecţia naturală (11, 13, 16, 20, 29, 31, 32, 34). Virusul vaccinal poate fi răspândit la copiii din anturaj timp de 1-6 săptămâni, prin materiile fecale, şi 1-3 săptămâni, prin secreţiile orofaringiene, situaţie favorabilă şi cu un impact deosebit, mai ales în zonele cu acoperire vaccinală mai redusă. Este posibil ca virusul vaccinal transmis la copiii receptivi să inducă, în unele cazuri, poliomielita, mai ales după prima doză de vaccin, şi numai la persoanele care au avut un contact strâns cu receptorii de vaccin cu virus viu atenuat. În SUA şi alte ţări, aproximativ 1/3 dintre cazurile de poliomielită cu virus vaccinal s-au semnalat la persoanele cu imunosupresie, fiind implicat, îndeosebi, tipul 2 (59, 65, 66). Mecanismele prin care virusurile vaccinale pot produce poliomielita cu paralizie nu sunt suficient cunoscute. Probabil că este vorba despre mutanţi neurovirulenţi care apar în timpul replicării virusurilor la nivelul intestinului.

Vaccinopreventia poliomielitei a constituit un capitol principal al Programului Extins de Imunizări a copiilor elaborat de OMS în 1974 (6, 7, 13, 19, 20, 26, 41). În 1985, Organizaţia Pan-Americană de Sănătate lansează iniţiativa eradicării poliomielitei în Americi, până în anul 1990. OMS a elaborat în 1988 programul de eradicare a poliomielitei până în anul 2000, obiectiv realizat, urmând ca, până în 2005, să se lichideze focarele epidemiologice „reziduale", pentru a se certifica eradicarea globală a acestei maladii (6, 8, 46, 61). Acţiunile speciale pentru ridicarea nivelului de acoperire vaccinală („zile naţionale de imunizare", „imunizare din casă în casă", „zile de armistiţiu" în zonele de conflict), asociate cu cele de supraveghere epidemiologică şi cu laboratorul cazurilor de paralizie acută flască, au creat condiţii pentru lichidarea, în viitorul apropiat, a „focarelor epidemiologice reziduale" de infecţie cu virusul sălbatic al poliomielitei şi pentru a realiza eradicarea globală (3, 4, 65, 60).

Paralizia poliomielitică asociată cu vaccinopreventia (PPAV) a fost semnalată la scurt timp după utilizarea populaţională a vaccinului cu virus viu atenuat. Numai în SUA, în perioada 1980-1998, au fost raportate 139 cazuri de PPAV. Se apreciază că riscul apariţiei PPAV este de aproximativ 1 la 2,6 milioane doze. Cel mai important este riscul după administrarea primei doze de vaccin cu virus viu atenuat, iar acesta este mult mai crescut la persoanele cu imunosupresie. Realizarea prevenţiei PPAV, în etapa finală de eradicare a poliomielitei, necesită modificări în schema de utilizare a celor două vaccinuri anti-poliomielită şi într-o mai corectă respectare a condiţiilor de administrare a vaccinului cu virus viu atenuat (10, 14, 20, 44).

Şi în România, Programul Extins de Imunizare (PEI), incluzând şi vaccinarea antipoliomielită, a modificat puternic configuraţia procesului epidemiologic, în aşa fel încât majoritatea cazurilor de poliomielită au fost determinate de virusul vaccinal. Astfel, din cele 132 cazuri confirmate în perioada 1984-1992, 70,5% au fost asociate cu vaccinarea cu virus viu atenuat, ca urmare a nerespectării protecţiei postvaccinale a copiilor în ce priveşte anumite traumatisme de tipul injectărilor intramusculare administrate la un interval mai scurt de 30 de zile după vaccinare. În perioada 1992-1999, din cele 300 cazuri, s-au confirmat ca fiind cauzate de virusurile poliomielitei 15,0%, dintre care numai unul cu virus sălbatic. În perioada finală a eradicării poliomielitei, se practică vaccinarea de rutină a copiilor, cu vaccin cu virus viu atenuat, administrat la vârsta de 2, 4, 6 şi 12 luni şi la 9 ani, asigurând o acoperire de peste 97% în anul 1999 şi, respectiv, 2000. La aceasta s-au adăugat, periodic, acţiunile tip „zile naţionale de vaccinare" şi „vaccinarea din casă în casă". După 1997, pentru a evita poliomielita postvaccinare, copiii din unităţile de asistenţă medico-socială au fost imunizaţi cu tetravaccin, incluzând vaccinul antipoliomielită trivalent cu virus omorât, anatoxina antidifterie şi antitetanos şi vaccin antipertussis acelular (21, 26, 34).

Eradicarea poliomielitei. După 1960, vaccinarea antipoliomielită a cunoscut o tot mai largă utilizare la nivel mondial, iar incidenţa bolii s-a redus puternic în ţările industrializate (13, 17, 43, 51, 64). În aceste condiţii, OMS a elaborat programul de eradicare a poliomielitei până în anul 2000, a cărui aplicare a făcut ca ultimul caz de poliomielită cu virus sălbatic să fie semnalat în Peru, în 1991, iar în 1994 s-a certificat absenţa poliomielitei indigene în toată Emisfera Vestică (25, 30, 47).

Strategia care a permis eradicarea poliomielitei în Americi a fost adoptată pentru zonele încă endemice (48, 52, 54). Această strategie a urmărit: realizarea şi menţinerea la un nivel înalt a acoperirii vaccinale, cu cel puţin trei doze de vaccin cu virus viu atenuat la copiii de până la vârsta de un an; elaborarea unui sistem epidemiologic şi de laborator eficace pentru supravegherea bolii, inclusiv a cazurilor de paralizie acută flască (PAF); administrarea de doze suplimentare de vaccin cu virus viu atenuat la copiii în vârstă de până la 5 ani, în cadrul unor „zile naţionale de vaccinare", pentru a scădea rapid circulaţia virusului; organizarea de acţiuni de tipul „zile naţionale de vaccinare", vaccinarea

„din casă în casă”, în ariile geografice unde există un risc ridicat pentru circulația virusului și, eventual, „exportul” acestuia, și „zile de armistițiu” în zonele de conflict.

În 1998, acoperirea vaccinală la nivel mondial a copiilor în vârstă de până la un an înregistra o medie de peste 80%, cu excepția Africii, cu 32%, în 1988, și 53%, în 1998, când s-au intensificat acțiunile de vaccinare în toate zonele geografice. Activitățile de vaccinare suplimentare, inclusiv prin asocierea celor două tipuri de vaccin, au determinat descreșterea numărului de cazuri de poliomielită raportate la nivel mondial, de la 35.251 în 1988, la 6.227 în 1998, ceea ce a însemnat o descreștere de 82%. Numărul de țări endemice scade de la peste 120 în 1988 la 50 în 1998, ceea ce dovedea că aproximativ 50% din populația globului trăia în zone libere de poliomielită. Zone endemice cu risc continuau să rămână Asia de Sud-Est și Africa Subsahariană, unde eforturile naționale și colaborativ-internaționale sunt necesare pentru a crea condițiile în vederea realizării eradicării globale a poliomielitei până în anul 2005 (2, 42, 55).

Certificarea eradicării poliomielitei în zonele libere de poliomielită se realizează de către Comisia constituită în acest scop de OMS, inițial în regiunile în care nu s-au mai semnalat cazuri de poliomielită cu virus sălbatic, iar supravegherea cazurilor de PAF este realizată conform normelor pentru cel puțin 3 ani de zile (45, 50, 67) (Fig. 2, 3). Ulterior, va fi declarată, de către aceeași comisie, eradicarea globală a poliomielitei, urmată de supravegherea epidemiologică specifică etapei, incluzând și inventarierea stocurilor de virus al poliomielitei și asigurarea protecției acestora cu stabilirea condițiilor în care se va practica vaccinarea (9, 60, 62, 63).

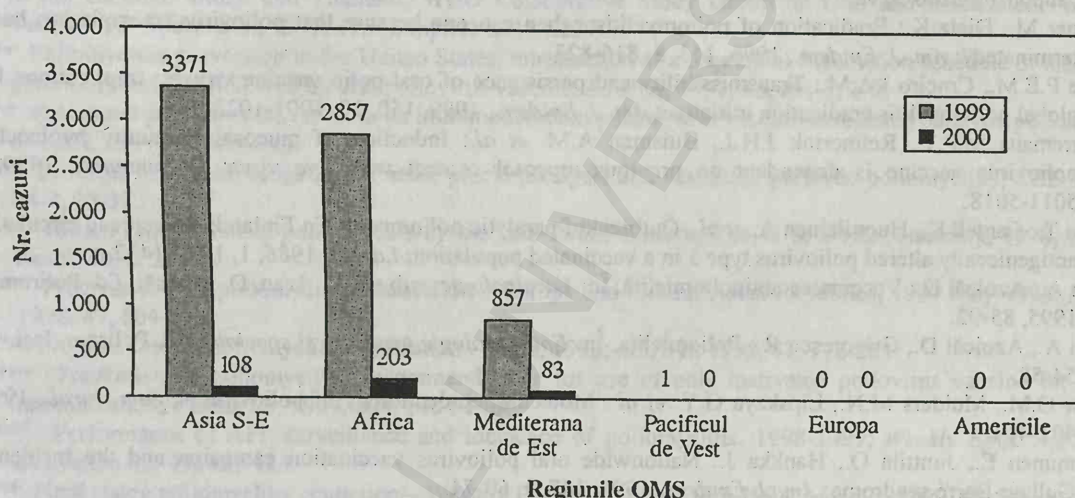


Fig. 2. *Cazurile de poliomielită determinate de tulpini de virus sălbatic, raportate în regiunile OMS, în 1999 și 2000 (după* Weekly Epid. Rec., *2000, 24, 175-200)*

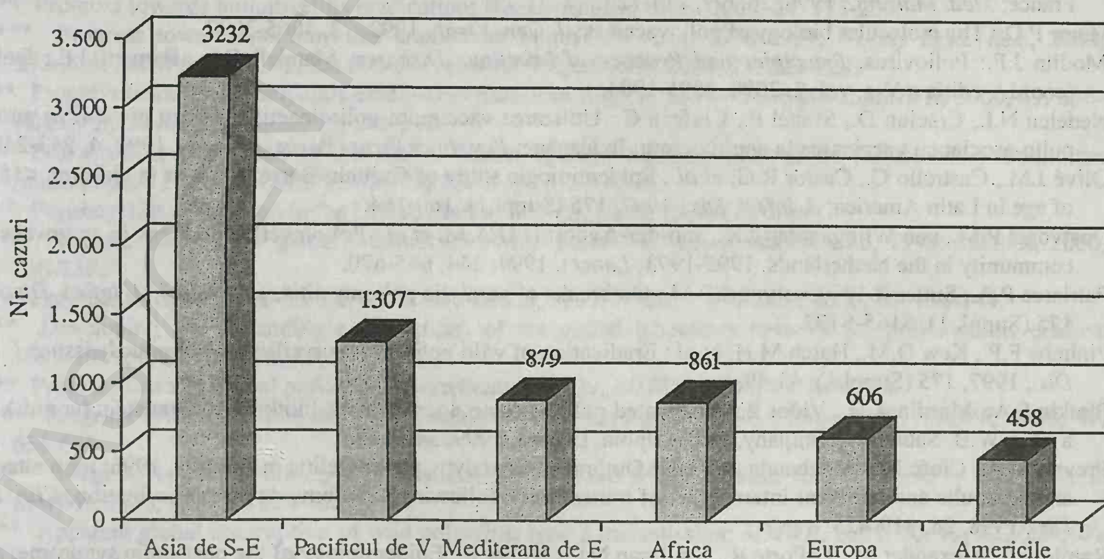


Fig. 3. *Situația cazurilor de paralizie acută flască, raportate în regiunile OMS, în anul 2000 (după:* Weekly Epid. Rec., *2000, 24, 175-200)*

Bibliografie

1. Alexander J.P., Howard J., Gary E. *et al.*: Duration of poliovirus excretion and its implications for acute paralysis surveillance: a review of the literature; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175 (Suppl.1), 176-182.
2. Andrus J.K., Bonerjee K., Hull B.P. *et al.*: Polio eradication in the World Health Organization South-East Asia Region by the year 2000: midway assessment of progress and future challenges; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175, (Suppl. 1), S89-S96.
3. Aylword R.B., Porto D., Fiore L.: Unimmunized Gypsy populations and implications for the eradication of poliomyelitis in Europe; *J. Infect. Dis.*, 1997, 174 (Suppl.1), 86-88.
4. Birmingham M.E., Hull H.F., Aylword R.B. *et al.*: National immunization days: State of the art; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175 (Suppl. 1), 183-188.
5. Bodian D., Paffenbarger R.S.: Poliomyelitis infection in households: frequency of viremia and specific antibody response; *Am. J. Epidem.*, 1995, 142, 5, 453-469.
6. Cochi S.L., Hull H.F., Hutter R. *et al.*: The unfalding story of global poliomyelitis eradications; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175 (Suppl. 1) 1-3.
7. Cohen J.I.: Poliovirus. În: *Principles of internal medicine*; Fanci, Braunwald, Isselbacher *et al.*, vol.1, International Ed., ediția a XIV-a, 1998, 1120-1122.
8. Dowdle W.R., Birmingham M.E.: The biologic principles of poliovirus eradication; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175 (Suppl. 1), S286-S292.
9. Eichner M., Dietz K.: Eradication of poliomyelitis: when can one be sure that poliovirus transmission has been terminated?; *Am. J. Epidem.*, 1996, 143, 8, 816-823.
10. Fine P.E.M., Crneiro I.A.M.: Transmissibility and persistence of oral polio vaccine viruses: implications for the global poliomyelitis eradication initiative; *Am. J. Epidem.*, 1999, 150, 10, 1001-1025.
11. Herremans M.P.T., Reimerink J.H.J., Buisman A.M. *et al.*: Induction of mucosal immunity by inactivated poliovirus vaccine is dependent on previous mucosal contact with live virus; *J. Immunol.*, 1999, 162, 5011-5018.
12. Hovi T., Cantell K., Huovilainen A. *et al.*: Outbreakof paralytic poliomyelitis in Finland: widespread circulation of antigeniccally altered poliovirus type 3 in a vaccinated population; *Lancet*, 1986, 1, 1427-1432.
13. Ivan A., Azoicăi D.: Vaccinarea antipoliomielită. În: *Vaccinologie*; sub red. A. Ivan, D. Azoicăi, Ed. Polirom, Iași, 1995, 85-92.
14. Ivan A., Azoicăi D., Grigorescu R.: Poliomielita. În: *Epidemiologie generală și specială*; Ed. Polirom, Iași, 1996, 54-58.
15. Kew O.M., Mulders M.N., Lipskaya G.Y. *et al.*: Molecular epidemiology of polioviruses; *Sem. Virol.*, 1995, 6, 401-414.
16. Kiunuen E., Junttila O., Hankka J.: Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of Gullain-Barré syndrome; *Am. J. Epidem.*, 1998, 147, 1, 69-74.
17. Lalisburg D.M., Ramsay M.E., White J.M.: Polio eradication: surveillance implications for the United Kingdom; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175 (Suppl. 1), 156-159.
18. Malvy D. *et al.:* Enquête séroépidémiologique de la poliomyélite dans six départements du Centre Ouest de la France; *Méd. Mal. Inf.*, 1996, 26, 6/7, 714-720.
19. Minor P.D.: The molecular biology of poliovaccines; *J. Gen. Virol.*, 1992, 73, 3065-3077.
20. Modlin J.F.: Poliovirus, *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, 2000, 1895-1904.
21. Nedelcu N.I., Crăciun D., Stubel P., Ciufecu C.: Utilizarea vaccinului polio-inactivat pentru prevenirea paraliziei polio-asociat cu vaccinarea la copiii ocrotiți în leagăne; *Rev. Bact.Virus. Paraz. Epidem.*, 1997, 4, 243-249.
22. Olivé J.M., Castrello C., Castor R.G. *et al.*: Epidemiologic study of Guillain-Barré syndrom in children <15 years of age in Latin America; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175 (Suppl.1), 160-164.
23. Oostvogel P.M., van Wijngaarden J.K., van-der-Avoort H.G.A.M. *et al.*: Poliomyelitis outbreak in an unvaccinated community in the Netherlands, 1992-1993; *Lancet*, 1994, 344, 665-670.
24. Patriarca P.A., Sutter R.W., Oostvogel P.M.: Outbreaks of paralytic poliomyelitis, 1976-1995; *J. Infect. Dis.*, 1977, 175 (Suppl. 1), S165-S172.
25. Pinheiw F.P., Kew O.M., Hatch M.H. *et al.*: Eradication of wild poliovirus surveillance. Laboratory issue; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175 (Suppl.1), 43-49.
26. Plotkin S.A., Murdin A.D., Vidor E.: Inactivated polio vaccine. În: *Vaccines*; Plotkin and Orenstein (coord.), ediția a III-a, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Londra, 1999, 345-363.
27. Prevots D.R., Ciofe M., Sallabanda A. *et al.*: Outbreak of paralytic poliomyelitis in Albania, 1996: high attack rate among adults and apparent interruption of transmission following a nationwide mass vaccination; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 419-425.
28. Ramlow J., Alexander M., LaPorte R., Kaufman N.C., Kuller L.: Epidemiology of the post-polio syndrome; *Am. J. Epidem.*, 1992, 136, 769-786.
29. Rantala H., Cherry J.D. Shields W.D., Uhari M.: Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in children: relationship of oral polio vaccine administration to occurrence; *J. Pediatr.*, 1994, 124, 220-223.
30. Robbins F.C., De-Quadros C.A. *et al.*: Certification of the eradication of indigenous transmission of wild poliovirus in the Americas; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175 (Suppl 1), 281-285.
31. Sabin A.: Oral poliovirus vaccine. History of its development and use. Current challenge to eliminate poliomyelitis from the world; *J. Infect. Dis.*, 1985, 151, 420-428.

32. Sabin A.B. *et al.*: Live orally given poliovirus vaccine; *WHO Bull*, 1999, 77, 2, 196-201.
33. Salk D. *et al.*: Induction of long term immunity to paralytic polio by use of noninfectious vaccine; *Lancet*, 1984, 2, 1317-1322.
34. Sutter R.W., Cochi S.L., Melnick J.L.: Live attenuated poliovirus vaccine. În: *Vaccines*; Plotkin and Orenstein (coord.), ediţia a III-a, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Londra, 1999, 364-408.
35. Scurtu C.: Poliomielita. În: *Boli infecţioase şi epidemiologice*; Şt. Dimitriu, Gr. Teodorovici, A. Ivan; IMF Iaşi, 1986, 229-239.
36. Teodorovici Gr.: Poliomielita. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 133-143.
37. Teodorovici Gr., Ivan A.: Poliomielita. În: *Boli infecţioase şi epidemiologie*; sub red. Şt. Dimitriu, Gr. Teodorovici, A. Ivan, I.M.F. Iaşi, 1986, 498-502.
38. Van-Loon A.: Circulation of polioviruses in the Netherlands. Presented at the conference the Scientific Basis for Stopping Polio immunization; *WHO*, Geneva, March 23-25, 1998.
39. Voiculescu M. Gh.: Poliomielita. În: *Boli infecţioase*, vol. II, sub red. M.Gh. Marinescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 308-329.
40. *** Isolation of wild poliovirus type 3 among members of a religious community objecting to vaccination – Alberta, Canada, 1993; *MMWR*, 1993, 42, 337-339.
41. *** Mass vaccination with oral poliovirus vaccin – Asia and Europe, 1995; *MMWR*, 1995, 44, 12, 234-237.
42. *** Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: results of a randomized trial in the Gambia, Oman and Thailand; WHO Colaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175 (Suppl.1) S215-S227.
43. *** Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine; *MMWR*, 1997, 46, RR-3, 3-9.
44. *** Prolonged poliovirus excretion in an immunodeficient person with vaccine-associated paralytic poliomyelitis; *MMWR*, 1997, 46, 641-643.
45. *** Protocol for the investigation of acute placid paralysis and suspected paralytic poliomyelitis; *CCDR*, 1998, 24-4, 25-31.
46. *** *Global eradication of poliomyelitis by the year 2000*; Geneva, The 41-st WHO Assembly, 1998, 13 May, Resol. 40.41.28.
47. *** Progress toward poliomyelitis eradication – Europe and Central Asian Republics, 1997 May 1998; *MMWR*, 1998, 47, 504-508.
48. *** Progress toward poliomyelitis eradication – India, 1998; *MMWR*, 1998, 47, 778-781.
49. *** Prevention of poliomyelitis: recommendations for use of only inativated poliovirus vaccine for routine immunization; *Pediatrics*, 1999, 104, 1404-1406.
50. *** Performance of AFP surveillance and incidence of poliomyelitis, 1998-1999; *Weekly Epid. Rec.*, 1999, addendum no. 49, 421-424.
51. *** Final stateg poliomyelitis eradiction – Western Pacific Region; 1997-1998; *MMWR*, 1999, 48, 29-33.
52. *** Progress towards poliomyelitis eradication – African region; *MMWR*, 48, 24, 513-518.
53. *** Impact of the sequential IPV/OPV schedule on vaccination coverage levels – United States, 1998; *MMWR*, 1999, 48, 829-830.
54. *** Progress towards poliomyelitis eradication; *Weekly Epidem. Rec.*, 2000, 24, 175-200.
55. *** Progress towards poliomyelitis eradication South-East Asia, 1998-1999; *Weekly Epid. Rec.*, 2000, 26, 213-216; *MMWR*, 2000, 49, 25, 568-571; şi *Weekly Epid. Rec.*, 2000, 27, 223-224.
56. *** Progress towards poliomyelitis eradication European Region, 1998 – June 2000; *MMWR*, 2000, 49, 656-659; *Weekly Epid. Rec.*, 2000, 30, 75, 241-248.
57. *** Poliomyelitis prevention in the Unites States: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); *MMWR*, 2000, 49, RR-5, 1-16.
58. *** Poliomyelitis prevention in the United States; *MMWR*, 2000, 49, RR-5, 1-19.
59. *** Progress towards the global interruption ofwild poliovirus type 2 transmission, 1999; *MMWR*, 2000, 48, 736-739.
60. *** Progress towards global poliomyelitis eradication, 1999; *Weekly Epid. Rec.*, 2000, 17, 134-144.
61. *** Developing and expanding contributions of the global laboratory network for poliomyelitis eradication, 1997-1999; *MMWR*, 2000, 49, 8, 156-160.
62. *** Progress towards global poliomyelitis eradication, 1999; *MMWR*, 2000, 49, 349-354.
63. *** Progress towards poliomyelitis eradication – European region, 1998 – June 2000; *MMWR*, 2000, 49, 29, 656-660.
64. *** Progress towards poliomyelitis eradication – Eastern Mediterranean Region, 1999 – september 2000; *MMWR*, 2000, 49, 45, 1024-1029.
65. *** Apparent global interruption of wild poliovirus type 2 transmission; *MMWR*, 2001, 50, 12, 222-224; *Weekly Epid. Rec.*, 2001, 76, 13, 95-97.
66. *** Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus, Egypt; *Weekly Epid. Rec.*, 2001, 76, 4, 27-29.
67. *** Performance ofacute flaccid paralysis (AFP), surveillance and incidence of poliomyelitis, 2000-2001; *Weekly Epid. Rec.*, 2001, 76, 11, 80-84.

Infecțiile cu enterovirusuri nepoliomielitice

Ioan Stelian Bocșan

Date generale

Enterovirozele sunt un grup de boli infecțioase, extrem de larg răspândite în toată lumea, holoendemice, cu indici scăzuți de receptivitate naturală și cu polimorfism clinico-etiologic accentuat. Sunt produse de enterovirusuri (EV), microorganisme creditate cu capacitate infinită de a produce noi sindroame, de a declanșa epidemii și pandemii (6, 11, 40, 44).

Agentul etiologic

Enterovirusurile fac parte din familia *Picornaviridae*, care include cinci genuri: *Aphtovirusuri, Cardiovirusuri, Enterovirusuri, Rhinovirusuri* și *Heparnavirusuri*. EV sunt virusuri cu ARN, mici de 20-30 nm, icosaedrice, fără anvelopă; temperatura optimă de multiplicare este de 37°C; toate picornavisururile sunt inactivate rapid la temperaturi de peste 50°C. EV sunt acidorezistente, depășesc rezistența rinovirusurilor în mediul extern, aceasta fiind mărită în prezența $MgCl_2$ molară (utilizată ca stabilizator în vaccin). Rezistă la decontaminanții oxidanți, mertiolați și detergenți. Fiind lipsite de anvelopă lipidică, toate picornavirusurile sunt rezistente la eter, cloroform și alcool. Sunt ușor inactivate de radiațiile ionizante, formaldehidă și fenol (6, 47, 48).

EV au fost clasificate inițial ținând seama de deosebirile de gazdă și patogeneză, apoi în serotipuri pe baza reacției de seroneutralizare. După numerotarea inițială de la 1 la 72 a serotipurilor de EV cunoscute, s-a constatat că unele erau greșit clasificate sau greșit numerotate. Unele EV au proprietăți biologice comune subgrupurilor majore, ceea ce creează dificultăți în încercarea de a le clasifica adecvat – de unde și încadrarea lor ca „enterovirusuri noi". Azi sunt acceptate doar 67 de serotipuri distincte de EV propriu-zise, dar s-a păstrat numerotarea inițială.

Se disting patru subgrupuri de EV (11, 44, 48): *virusurile poliomielitei*, descoperite în 1908 și clasificate în trei serotipuri: 1 (Brunhilde), 2 (Lansing) și 3 (Leon); *virusurile Coxsackie*, descoperite în 1948; sunt subdivizate în grupul A cu 23 de serotipuri și grupul B cu 6 serotipuri; cele două grupuri se diferențiază prin efectele lor patologice în infecția experimentală pe șoriceii nou-născuți, la care produc specific paralizie și moarte; pe aceasta s-a bazat recunoașterea lor ca o clasă distinctă de virusuri, după izolarea din fecalele a doi copii cu tablou clinic de tip poliomielitic în 1948 în orașul Coxsackie, NY; virusurile Coxsackie sunt agenți cauzali ai unei serii de boli infecțioase cum sunt herpangina sau faringita veziculară enterovirală sau faringita aftoasă – serotipurile A 1-10, 16 și 22, stomatita veziculară enterovirală cu exantem (boala „mână-picior-gură") – serotipurile A 16, 4, 5, 9 și B 2 și 5, faringita limfoganglionară enterovirală sau acută ori faringita veziculară – serotipul A10, mialgia epidemică (boala de Bornholm) – serotipurile B 1-3, 5 și 6, conjunctivita hemoragică enterovirală, meningita, cardita ș.a., multe dintre ele cu potențial epidemic intrainstituțional deosebit de periculos (11); *virusurile ECHO*, descoperite la începutul anilor '50, au primit acest nume deoarece inițial nu au fost legate de producerea vreunei îmbolnăviri la om („Enteric Cytopathic Human Orphan"); se deosebesc imunologic de poliovirusuri și, în general, nu sunt patogene pentru șoriceii sugari sau pentru SNC la primate; se cunosc 31 de serotipuri, dar serotipurile 22 și 23 sunt pe cale a fi reclasificate ca gen distinct picornaviral denumit *Parenterovirus*, deoarece diferă genetic semnificativ față de celelalte EV (44, 47, 56, 58); *alte enterovirusuri* (așa-numitele „enterovirusuri noi"): EV 68; EV 69; EV 70, producător de conjunctivită acută hemoragică; EV 71 implicat în epidemii de boală „mână-picior-gură", în Japonia, și de infecții grave ale SNC, în Bulgaria și Ungaria, în anii '70 (virusul hepatitei A, fost EV 72, a rămas în aceeași familie, ca genul *Hepadnavirus*) (11, 13, 14, 25, 26, 27, 36, 40, 42, 43, 44, 60, 74). Reovirusurile (67) sunt mai rar implicate în patologia umană și mai mult în cea veterinară și în patologie acută frustă respiratorie și enterală, de unde și numele (engl.: *respiratory enteric orphan*) dat acestor virusuri.

Patogeneza infecțiilor cu EV este cel mai bine cunoscută pentru virusurile poliomielitice. Cele 67 de serotipuri umane de virusuri, din acest gen, au tropism recunoscut și caracteristic pentru intestin, musculatura striată și sistemul nervos. Produc infecții bifazice, cu incubație scurtă de 1-5 zile (excepție – hepatita A). Poarta de intrare este orofaringiană; multiplicarea virusurilor are loc, predominant, la nivel intestinal și faringian. În majoritatea cazurilor (95% pentru polio, 50-80% pentru *Coxsackie* și *ECHO*) sunt infecții cu manifestare subclinică. Apariția formelor de boală manifestă clinic este favorizată de efortul fizic, imunosupresie, sarcină, malnutriție, hipoxie, expunere la frig, alcoolism, intervenții chirurgicale, injecții intramusculare, alte traumatisme musculare. Riscul este mai mare la sexul masculin la vârsta copilăriei și la cel feminin la vârsta adultă.

Procesul epidemiologic

Sursele de EV sunt exclusiv umane: bolnavi cu forme tipice și atipice (subclinic) care diseminează pe cale fecală și respiratorie. Excreția fecală a EV este mai prelungită (peste o lună) decât cea respiratorie, ceea ce explică de ce contagiozitatea asigurată de excreția de EV de la nivel faringian durează 3-4 săptămâni, pe când cea de la nivel intestinal – 5-9 săptămâni de la debutul procesului infecțios (11, 44, 47).

Transmiterea EV se poate realiza *direct*, atât prin inhalarea de picături septice eliminate prin expir, cât și prin contaminarea cu materii fecale, ultima fiind cea mai caracteristică. Transmiterea *indirectă* este mai

frecventă şi complexă, fiind realizată, în principal, prin intermediul obiectelor, alimentelor, mâinilor contaminate. Rata de transmitere creşte cu indicele de aglomeraţie a populaţiei respective. Virusurile Coxsackie sunt mai abundent prezente la nivel nazal decât faringian. EV 70 este prezent, totdeauna, în secreţia conjunctivală, rar în fecale. Temperatura ambiantă mai ridicată favorizează supravieţuirea EV pe elementele mediului extern, măreşte şansele contactelor interumane, dar şi diseminarea EV prin vectori animaţi. Muştele şi furnicile de casă pot vehicula EV foarte eficient, fără a le înmulţi. Apele rezidual menajere conţin EV şi în afara perioadelor când infecţiile sunt diagnosticate la om şi constituie o cale de transmitere şi în perioadele extraepidemice. EV din apele reziduale pot difuza în sursele de apă potabilă sau se pot răspândi în mediu, prin folosirea lor la irigarea culturilor agricole. Deversarea apelor reziduale menajere în mări şi oceane creează potenţialul transmiterii EV prin fructe de mare şi alte vieţuitoare marine consumate crude. EV supravieţuiesc mult timp în apă, ceea ce creează riscul transmiterii la distanţă de sursa cunoscută de EV (11, 16, 44, 47, 71, 73).

Receptivitatea naturală la infecţia enterovirală este generală. Receptivitatea la boală este foarte mică, asemănător situaţiei virusurilor poliomielitei. Difuzibilitatea deosebită a EV şi frecvenţa mare a infecţiilor subclinice (până la 80% dintre membrii neimuni ai unei familii) asigură imunizarea naturală a populaţiei la vârsta mică, în condiţiile unei largi circulaţii a enteroflorei în populaţie (standard igienic scăzut), cazurile de boală fiind mai rare înaintea vârstei de 15 ani. Nou-născuţii sunt susceptibili de a face infecţii sistemice letale cu EV. Caracterul receptivităţii colective explică manifestarea populaţională a infecţiilor cu EV nepoliomielitice (11, 44, 47). Politropismul EV explică polimorfismul clinic al enterovirozelor. Între EV se cunosc relaţii de sinergism patogenezic (polio + Coxsackie A) şi de interferenţă pentru receptorii specifici intestinali (polio + Coxsackie B, polio + ECHO), dar nu şi relaţii de imunitate încrucişată. Imunitatea postinfecţioasă este specifică de tip şi de lungă durată. Imunitatea este conferită de anticorpi neutralizanţi: de tip IgM, care persistă maximum 6 luni, şi de tip IgG, care persistă ani de zile. Infecţia cu EV 70 este singura care nu conferă imunitate definitivă (11, 44, 47).

Manifestarea procesului epidemiologic

Incidenţa şi prevalenţa infecţiilor enterovirale rezultă din morbiditatea specifică raportată: paralizii pentru virusurile poliomielitei, sindromul „mână-picior-gură" pentru virusul ECHO 16 şi EV 71, conjunctivita pentru EV 70 sau virusul Coxsackie A 24, orice enterovirus în cazurile de meningită cu lichid clar sau exantem (11, 44, 47). Markerul epidemiologic al enterovirozelor – indiferent de tabloul morbidităţii – este prezenţa frecventă a EV în fecalele şi/sau în apele reziduale dintr-o populaţie sănătoasă. Circulaţia unui anumit serotip de EV se certifică prin studiu serologic. Diagnosticul de laborator are importanţă epidemiologică şi mai puţin clinică (8, 11, 29, 39, 48, 50, 61, 64, 65, 66). Enterovirozele sunt infecţii universal răspândite, manifestarea lor populaţională fiind în continuare de tip „iceberg" şi cu difuziune „în pată de ulei". Dacă programul de prevenire şi control asupra poliomielitei s-a dovedit extrem de eficient în aproape jumătate de secol de când este aplicat, enterovirozele nepoliomielitice au un statut total diferit, în primul rând pentru că vaccinoprevenţia nu este încă disponibilă. De aceea, se consideră că infecţiile cu EV nepoliomielitice (Coxsackie, ECHO şi virusurile „noi") sunt prezente pe tot globul şi aproape tot timpul (6, 11, 44, 47). Diversele epidemii cu EV nepoliomielitice diagnosticate în ultimii 40 de ani au caracteristici diferite. Astfel, în cursul epidemiilor cu EV 71 înregistrate în lume în perioada 1969-1979, s-a diagnosticat circulaţia doar a unui singur EV la cazurile afectate. Se pot întâlni regiuni în care circulă câteva serotipuri predominante de EV şi unde apar îmbolnăviri la un număr mic de copii mici, copiii mari şi adulţii fiind deja imuni. În alte regiuni, prin lipsa sau circulaţia extrem de restrânsă a unor serotipuri, se constituie o populaţie receptivă semnificativă, care se va îmbolnăvi rapid cu afectarea tuturor grupurilor de vârstă. Diseminarea diferitelor serotipuri poate să se producă în valuri, diferitele tipuri de EV succedându-se rapid, an după an sau chiar şi în cursul aceluiaşi an – aşa cum a fost cazul epidemiilor din Marea Britanie (anii 1960 şi începutul anilor 1970). Unele infecţii cu EV au manifestare clinică aparentă (îndeosebi cu interesarea SNC) mai frecventă la sexul masculin, în context cu efortul fizic mai intens. Riscul declanşării unor izbucniri de tip nosocomial există inclusiv în unităţi de tip ambulator (11, 44, 47, 53).

EV sunt omniprezente în populaţia Globului. Frecvenţa cu care circulă în populaţie variază. EV circulă constant pe tot parcursul anului în zonele tropicale şi subtropicale, fiind dominante infecţiile asociate (mai multe serotipuri la acelaşi caz) şi interesarea predominant a vârstelor mici. EV au sezonalitate de vară – început de toamnă în regiunile temperate, cu prelungirea sezonului epidemic spre toamnă, uneori chiar până la începutul iernii. În populaţiile din zonele polare, în special la eschimoşi, amprenta serologică a prezenţei unuia sau mai multor serotipuri poate lipsi la întreaga populaţie (1, 74). Difuzibilitatea înaltă a EV este asigurată în primul rând de copiii de vârstă preşcolară şi devine mai evidentă în special în colectivităţile aglomerate şi cu standard sanitar scăzut, în care indivizii neimuni se îmbolnăvesc la scurt timp după intrarea în acea colectivitate a cazului index. Excreţia virusurilor Coxsackie pare a fi mai prelungită (media de două săptămâni) decât a virusurilor ECHO (medie sub o săptămână). Rata îmbolnăvirilor în astfel de colectivităţi este de până la 18% dintre membrii grupului.

Corelaţia strânsă între standardul socioeconomic scăzut şi infectarea precoce cu EV este certă atât în zonele calde, cât şi în cele temperate, oglindind nivelul de igienă al comunităţii. La fel de evidentă este corelaţia între vârsta primoinfecţiei şi şansa de infecţie clinic manifestă mai ales cu afectarea SNC, similar cu cazul poliomielitei (6).

Semne clinice de recunoaştere

Ca în toate enterovirozele, indiferent de etiologie, majoritatea cazurilor de infecţie cu EV rămân subclinice sau manifeste sub forma unei stări de rău, deosebit de fruste. Poliomielita (ca tablou clinic), meningita cu

lichid clar, aşa-numita „poliomielită abortivă”, echivalentă cu boala minoră, sunt entităţi nespecifice pentru EV nepoliomielitice. În schimb, un număr mare de entităţi clinico-etiologice sunt caracteristice acestora: miocardiopatii virale, infecţia Coxsackie a nou-născutului, boli cu exantem, viroze ale aparatului respirator, infecţii fetale teratogene, posibil diabetul zaharat postinfecţios ş.a. *Meningita cu lichid clar* (aseptică), cu fenomene pseudoparalitice în perioada de stare care se deosebesc de cele poliomielitice prin retrocedarea lor completă, are citată în literatură etiologia reprezentată de virusurile Coxsackie A 1-11, 14, 16-18, 22, 24, Coxsackie B 1-6, ECHO 1-7, 9, 11-23, 25, 27, 30, 31, 33, EV 71. Coxsackie B 1-6 şi A 7 şi A 9 sunt cele mai frecvent asociate dintre EV cu tabloul clinic de meningită aseptică (18, 19, 22, 23, 55, 59, 76, 80). *Pleurodinia* (boala de Bornholm, mialgia epidemică) este produsă clasic de virusurile Coxsackie B, dar posibil şi de ECHO 6 şi 9, mai rar Coxsackie A 4, 6 şi 10. Apare mai ales la persoane peste vârsta de 15 ani (11, 44, 47). *Herpangina* este produsă în principal de virusurile Coxsackie A 1-6, 8, 10 şi 22 (11, 44, 47). *Boala „mână-picior-gură”* este o manifestare clasică a infecţiei cu virusurile Coxsackie A 16 în primul rând, dar posibil şi 4, 5, 9, 10, B 2 şi 5 (11, 44, 47). În ultimele trei decenii, infecţia cu EV 71 a declanşat numeroase astfel de epidemii, unele cazuri fiind urmate de sindrom Guillain-Barré (49). Virusul poate fi izolat din scaun, faringe şi lichidul vezicular. Se pare că unele EV pot fi implicate etiologic în unele cazuri de boli cronice musculo-articulare (9). *Infecţii acute ale căilor respiratorii superioare* de aspect viral pot fi produse de virusurile Coxsackie A 2, 9, 10, 21, 24 şi B 2-5. Coxsackie A 7 a fost izolat de la un caz fatal de pneumonie la adult tânăr. Deşi s-au izolat virusuri ECHO 1, 9, 11, 19, 20 şi 22 de la cazuri de viroze ale aparatului respirator, rolul lor etiologic nu a fost demonstrat cu certitudine la astfel de cazuri. EV 68 s-a izolat de la copii cu pneumonie şi bronşiolită. De regulă, infecţiile acute respiratorii enterovirale sunt mai frecvente vara (11, 44, 47, 54, 63). *Conjunctivita acută* poate fi cauzată de diverse EV: ECHO 7, 11, Coxsackie A 24, B 2. În special virusul Coxsackie A 24 produce forma mai gravă, de conjunctivită hemoragică. În pandemia de conjunctivită acută hemoragică din anii 1969-1971 a fost identificat EV 70 ca EV nou apărut în acea perioadă (primul caz pare să fi apărut în Ghana în 1969). El a dispărut în deceniul opt şi a reapărut după 1981. Rareori, şi predominant la adulţi, pot să apară şi fenomene neurologice de tip poliomielitic ca manifestare postinfecţioasă (30, 31, 34, 44, 52, 68, 77, 78, 79). *Miocardita şi pericardita acută* sunt cauzate de virusurile Coxsackie B, la copii şi adulţi (7, 11, 44, 47). *Patologia cardio-vasculară cronică* secundară carditei acute cu virusuri Coxsackie B (11, 44, 47). *Boala neonatală* cu virusuri Coxsackie B poate să se constituie ca infecţie transmisă de la mamă fie vertical, fie orizontal, la nou-născuţi, inclusiv ca izbucniri nosocomiale intrainstituţionale. Frecvent s-au izolat de la astfel de cazuri virusuri ECHO 4, 7, 9, 11, 17-20, 22 şi 31, precum şi virusuri Coxsackie A. Malformaţiile congenitale imputabile infecţiilor cu EV din perioada graviditătii sunt rare şi demonstrate numai de unele studii: Coxsackie B 2 şi 4 pentru malformaţii urogenitale, Coxsackie B 3 şi 4 pentru malformaţii cardiace, Coxsackie A 9 pentru malformaţii digestive (3, 12, 17, 20, 28, 46, 47, 57, 62, 70, 75). *Boli ale aparatului digestiv*: diareea (ECHO 1, 2, 4, 6, 7, 11, 14, 18-20, 22), hepatita (virusul hepatitei A – EV 72), pancreatita (Coxsackie B 5 şi A 9), diabetul (Coxsackie B 4 şi 5), enterita necrozantă (4, 5, 15, 21, 35, 45, 51, 70). *Boli febrile de vară* cu sau fără exantem rubeoliform s-au descris la copii infectaţi cu virusuri ECHO 9, 16 (exantemul de Boston) şi 4 (11, 44, 47). *Afectarea SNC*: majoritatea EV nepoliomielitice au fost izolate de la cazuri de meningită aseptică sau encefalite, cu sau fără paralizii (2, 10, 19, 32, 33, 38, 72). Un caz particular îl constituie EV 71, care a fost izolat prima dată în 1969 din creierul unui caz fatal de encefalită acută în California, în contextul unei epidemii de meningoencefalită acută din anii 1969-1970. EV 71 s-a răspândit în cursul anului 1970 în întreaga lume, manifestările clinice în perioada 1969-1979 fiind predominant de tip meningoencefalitic, dar şi de boală „mână-picior-gură”, boală de tip poliomielitic, infecţie respiratorie acută – izolate sau în asociere, în diverse zone ale lumii. Aparte a fost epidemia din Bulgaria (1975), dominată de îmbolnăviri cu aspect de meningită acută cu indice mare de fatalitate (> 6%), cu risc maxim la copii; acea epidemie a persistat pe toată durata anului 1975, după care EV 71 nu a mai reapărut în Bulgaria (13, 41, 42, 43, 44, 60), dar a reapărut recent în alte zone ale lumii (69). În epidemia asemănătoare din Ungaria din 1978, fatalitatea maximă a fost semnalată la bolnavii sub vârsta de trei ani (44).

Prevenţie şi control

Contagiozitatea infectaţilor cu EV nepoliomielitice este asemănătoare cu cea a virusurilor poliomielitei, cu menţiunea răspândirii mai intense pe cale respiratorie a primelor (6). Evitarea contactului copiilor mici cu bolnavi febrili, mai ales cu exantem, este foarte importantă. EV constituie o cauză potenţială, periculoasă, de infecţii nosocomiale. Aceasta justifică instruirea specifică a personalului în legătură cu manifestările precoce comune ale infecţiilor cu EV şi cu măsurile de comportament antiepidemic ce se impun. În secţiile de nou-născuţi din maternităţi se cere mare atenţie faţă de mamele cu simptome, chiar minore, de infecţie cu EV, izolarea lor faţă de nou-născuţi fiind necesară pentru a reduce riscul infecţiei grave neonatale cu EV. O altă cale potenţială de transmitere nosocomială în maternităţi a EV este cea oral-orală, de pe mâinile personalului contaminate prin vorbire/tuse/strănut, din gura sugarilor, prin biberoane şi tetine contaminate de mâna personalului în cauză. S-a atras atenţia asupra posibilităţii ca enterovirusurile să persiste în catetere resterilizate şi reutilizate (37).

Carantinarea bolnavilor este puţin eficientă populaţional din cauza proporţiei ridicate de infecţii subclinice, cu mare mobilitate printre subiecţi neimuni. Izolarea la domiciliu a bolnavilor şi contacţilor de conjunctivită hemoragică (EV 70) şi evitarea folosirii în comun a prosoapelor şi batistelor sunt considerate ca măsuri utile în controlul izbucnirilor epidemice cu această etiologie.

Imunoprevenţia cu gamaglobuline nespecifice este indicată în caz de expunere sau risc intrainstituţional la copiii prematuri, la cei ce urmează a suferi o intervenţie chirurgicală, dar şi în tratamentul infecţiilor cronice cu EV ale SNC la copii imunodeficienţi.

Nu există vaccin împotriva EV. Ar fi util, mai ales, un vaccin împotriva virusurilor Coxsackie B, cu tropism nervos şi cardiac electiv, pentru protecţia persoanelor (mai ales copii, dar şi adulţi cu cardiopatii) cu risc crescut. Chiar dacă nu există încă măsuri specifice licenţate de control faţă de infecţiile cu EV nepoliomielitice, se încearcă obţinerea de vaccinuri anti-HIV plecând de la recombinanţi ai virusurilor HIV cu Coxsackie (24).

Bibliografie

1. *** Echovirus type 13-United States, 2001; *MMWR*, 2001, 50, 777-780.
2. Andersen O.: Myelitis; *Curr Opin Neurol.*; 2000, 13, 311-316.
3. Austin B.J., Croxson M.C., Powell K.F., Gunn T.R.: The successful containment of coxsackie B4 infection in a neonatal unit; *J. Pediatr. Child. Health*, 1999, 35, 102-104.
4. Barrett-Connor E.: Is insulin-dependent diabetes mellitus caused by coxsackievirus B infection? A review of the epidemiologic evidence; *Rev. Infect. Dis.*, 1985, 7, 207-215.
5. Boccia D., Stolfi I., Lana S., Moro M.L.: Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures; *Eur. J. Pediatr.*, 2001, 160, 385-391.
6. Bocşan I.S.: Enterovirozele. În: *Epidemiologie pentru medicii de familie*; Bocşan I.S. (coord.), Ed. Med. Univ. „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 1999, 269-277.
7. Burch G.E., Sun S.C., Chu K.C. *et al.*: Interstitial and coxsackievirus B myocarditis in infants and children: A comparative histologic and immunofluorescent study of 50 autopsied hearts; *JAMA*, 1968, 203, 1-8.
8. Buxbaum S., Berger A., Preiser W. *et al.*: Enterovirus infections in Germany: comparative evaluation of different laboratory diagnostic methods; *Infection*, 2001, 29, 138-142.
9. Cabral L.A., Almeida J.D., de Oliveira M.L., Meza A.C.: Hand, foot, and mouth disease: a case report; *Quintessence Int.*, 1998, 29, 194-196.
10. Chaves S.S., Lobo S., Kennett M., Black J.: Coxsackie virus A24 infection presenting as acute flaccid paralysis; *Lancet*, 2001, 357, 605.
11. Chin J.: Coxsackie Virus diseases. În: *Control of Communicable Diseases Manual*, Chin J. (coord.), ediţia a XVII-a, APHA (Washington DC), 2000, 129-132.
12. Chiou C.C., Liu W.T., Chen S.J. *et al.*: Coxsackie virus B1 infection in infants less than 2 months of age; *Am. J. Perinatol.*, 1998, 15, 155-159.
13. Chumakov M.P., Voroshilova M.K., Shindarov L. *et al.*: Enterovirus 71 isolated from cases of poliomyelitis-like disease in Bulgaria; *Arch. Virol.*, 1979, 60, 329-340.
14. Committee on the enteroviruses, National Foundation for Infantile Paralysis: The enteroviruses; *Am. J. Public. Health*, 1957, 47, 1556-1566.
15. Craighead J.E.: The role of viruses in the pathogenesis of pancreatic disease and diabetes mellitus; *Prog. Med. Virol.*, 1975, 19, 161-214.
16. Croci I., De Medici D., Scalfaro C. *et al.*: Determination of enteroviruses, hepatitis A virus, bacteriophages and Escherichia coli in Adriatic Sea mussels; *J. Appl. Microbiol.*, 2000, 88, 293-298.
17. Daley A.J., Isaacs D., Dwyer D.E., Gilbert G.L.: A cluster of cases of neonatal coxsackievirus B meningitis and myocarditis; *J. Pediatr. Child Health*, 1998, 34, 196-198.
18. Diedrich S., Schreier E.: Aseptic meningitis in Germany associated with echovirus type 13; *B.M.C. Infect. Dis.*, 2001, 1, 14-18.
19. Dyer J.R., Edis R.H., French M.A.: Enterovirus associated neurological disease in an HIV-1 infected man; *J. Neurovirol.*, 1998, 4, 569-571.
20. El-Sageyer M.M., Szendroi A., Hutter E. *et al.*: Characterisation of an echovirus type 11' (prime) epidemic strain causing haemorrhagic syndrome in newborn babies in Hungary; *Acta Virologica*, 1998, 42, 157-166.
21. Gamble D.R., Taylor K.W., Cumming H.: Coxsackie viruses and diabetes mellitus; *B.M.J.*, 1973, 4, 260-262.
22. Gorson K.C., Ropper A.H.: Nonpoliovirus poliomyelitis simulating Guillain-Barre syndrome; *Arch. Neurol.*, 2001, 58, 1460-1464.
23. Gosbell I., Robinson D., Chant K., Crone S.: Outbreak of echovirus 30 meningitis in Wingecarribee Shire, New South Wales; *Commun. Dis. Intell.*, 2000, 24, 121-124.
24. Halim S.S., Collins D.N., Ramsingh A.I.: A therapeutic HIV vaccine using coxsackie-HIV recombinants: a possible new strategy; *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2000, 16, 1551-1558.
25. Ho M.: Enterovirus 71: the virus, its infections and outbreaks; *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2000, 33, 205-216.
26. Hsiung G.D., Wang J.R.: Enterovirus infections with special reference to enterovirus 71; *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2000, 33, 1-8.
27. Huang C.C., Liu C.C., Chang Y.C., Chen C.Y., Wang S.T., Yeh T.F.: Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection; *N. Engl. J. Med. 2000*, 342: 356-358.
28. Johnson I., Hammond G.W., Verma M.R.: Nosocomial Coxsackie B4 virus infections in two chronic-care pediatric neurological wards; *J. Infect. Dis.*, 1985, 151, 1153-1156.
29. Joki-Korpela P., Hyypia T.: Diagnosis and epidemiology of echovirus 22 infections; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 27, 129-136.
30. Kono R., Miyamuaa K., Tajiri E. *et al.*: Neurologic complications associated with acute hemorragic conjunctivitis virus infection and its serological confirmation; *J. Infect. Dis.*, 1974, 129, 590-593.

31. Kono R., Miyamura K., Tajiri E. *et al.*: Virological and serological studies of neurological complications of acute hemorrhagic conjunctivitis in Thailand; *J. Infect. Dis.*, 1977, 135, 706-713.
32. Ku B., Lee K.: Acute transverse myelitis caused by Coxsackie virus B4 infection: a case report; *J. Korean Med. Sci.*, 1998, 13, 449-453.
33. Lago P.M., Guzman M.G., Sarmiento L. *et al.*: Mechanism of enterovirus involvement in epidemic neuropathy: hypothesis regarding pathophysiology; *Med. Hypotheses*, 2001, 56, 3, 339-347.
34. Lim K.H., Yin-Murphy M.: The aetiologic agents of epidemic conjunctivitis; *Singapore Med. J.*, 1977, 18, 41-43.
35. Liste M.B., Nastera I., Suarez J.A. *et al.*: Enteric virus infections and diarrhea in healthy and human immunodeficiency virus infected children; *J. Clin. Microbiol.*, 2000, 38, 2873-2877.
36. Liu C.C., Tseng H.W., Wang S.M. *et al.*: An outbreak od enterovirus 71 infection in Taiwan 1998: epidemiologic and clinical manifestations; *J. Clin. Virol.*, 2000, 17, 23-30.
37. Luijt D.S., Schirm J., Savelkoul P.H., Hoekstra A.: Risk of infection by reprocessed and resterilized virus-contaminated catheters; an *in vitro* study; *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 378-384.
38. Lum L.C., Chua K.B., McMinn P.C. *et al.*: Echovirus 7 associated encephalomyelitis; *J. Clin. Virol.*, 2001, 23, 153-160.
39. Maguire H.C., Atkinson P., Sharland M., Bendig J.: Enterovirus infections in England and Wales: laboratory surveillance data: 1975 to 1994; *Commun. Dis. Public. Health*, 1999, 2, 122-125.
40. Melnick J.L., Dalldorf G., Enders J.F. *et al.*: The enteroviruses; *Am. J. Publ. Health*, 1957, 47, 1556-1566.
41. Melnick J.L., Schmidt N.J., Mirkovic R.R. *et al.*: Identification of Bulgarian strain 258 of enterovirus 71; *Intervirology*, 1979, 12, 297-302.
42. Melnick J.L., Tagaya I., von Magnus H.: Enteroviruses 60, 70, and 71; *Intervirology*, 1974, 4, 369-370.
43. Melnick J.L.: Enterovirus type 71 infections: A varied clinical pattern sometimes mimicking paralytic poliomyelitis; *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6 (Suppl. 2), S387-S390.
44. Melnick J.L.: Enteroviruses. În: *Viral Infections of Humans*, Evans S.A. (coord.), ediția a III-a, Plenum Medical Book Company, 1991, 191-263.
45. Mikulecky M., Michalkova D., Petrovicova A.: *Coxsackie* infection and births of future diabetic children: year, seasonality and secularity; *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2000, 13, 523-527.
46. Modlin J.F., Polk B.F., Horton P. *et al.*: Perinatal echovirus infection: Risk of transmission during a community outbreak; *N. Engl. J.Med.*, 1981, 305, 368-371.
47. Modlin J.F.: Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses, în *Principles and Practice of Infectious Disease*, Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, Churchill – Livingstone, 2000, 1904-1919.
48. Modlin J.F.: Introduction to *Picornaviridae*. În: *Principles and Practice of Infectious Disease*, Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1888-1895.
49. Mori M., Tagaki K., Kuwabara S. *et al.*: Gullain-Barré syndrome following hand-foot-and-mouth disease; *Internal Med.*, 2000, 39, 503-505.
50. Nairn C., Clements G.B.: A study of enterovirus isolations in Glasgow from 1977 to 1997; *J. Med. Virol.*, 1999, 58, 304-312.
51. Nakao T.: *Coxsackie* viruses and diabetes; *Lancet*, 1971, 2, 1423-1426.
52. Patriarca P.A., Onorato I.M., Sklar V.E.F. *et al.*: Acute hemorrhagic conjunctivitis. Investigation of a large-scale community outbreak in Dade County, Florida; *JAMA*, 1983, 249, 1283-1289.
53. Pichichero M.E., McLinn S., Rotbart H.A. *et al.*: Clinical and economic impact of enterovirus illness in private pediatric practice; *Pediatrics*, 1998, 102, 1126-1134.
54. Portes S.A., Da Silva E.E., Siqueira M.M. *et al.*: Enteroviruses isolated from patients with acute respiratory infections during seven years in Rio de Janeiro (1985-1991); *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 1998, 40, 337-342.
55. Portolani M., Pecorari M., Pietrosemoli P. *et al.*: Outbreak of aseptic meningitis by echo 4: prevalence of clinical cases among adults; *New Microbiol.*, 2001, 24, 11-15.
56. Sabin A.B., Krumbiegel E.R., Wigand R.: ECHO type 9 virus disease: Virologically controlled clinical and epidemiologic observations during 1957 epidemic in Milwaukee with notes on concurrent similar diseases associated with Coxsackie and other ECHO viruses; *Am. J. Dis. Child.*, 1958, 96, 197-219.
57. Sato K., Yamashita T., Sakae K. *et al.*: A new-born baby outbreak of echovirus type 33 infection; *J. Infection.*, 1998, 37, 123-126.
58. Savolainen C., Hovi T., Mulders M.N.: Molecular epidemiology of echovirus 30 in Europe: succession of dominant sublineages within a single major genotype; *Arch. Virol.*, 2001, 146, 521-537.
59. Schumacher J.D., Chuard C., Renevey F. *et al.*: Outbreak of echovirus 30 meningitis in Switzerland; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1999, 31, 539-542.
60. Shindarov L.M., Chumakov M.P., Voroshilova M.K. *et al.*: Epidemiological, clinical, and pathomorphological characteristics of epidemic poliomyelitis-like disease caused by enterovirus 71; *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 1979, 23, 284-295.
61. Siafakas N., Georgopoulou A., Markoulatos P., Spyrou N.: Isolation of polioviruses and other enteroviruses in south Greece between 1994 and 1998; *J. Clin. Lab. Anal.*, 2000, 14, 157-163.
62. Skeels M.R., Williams J.J., Ricker F.M.: Perinatal echovirus infection; *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 1529-1532.
63. Socan M., Marinic-Fiser N., Kraigher A. *et al.*: Microbial aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalised patients; *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1999, 18, 777-782.
64. Somekh E., Shohat T. Handsher R., Serour F.: An outbreak of echovirus 11 in a children's home; *Epidemiol. Infect.*, 2001, 126, 441-444.

65. Stanway G., Joki-Korpela P., Hyypia T.: Human parechoviruses – biology and clinical significance; *Rev. Med. Virol.*, 2000, 10, 57-69.
66. Trallero G., Casas I., Tenorio A. *et al.*: Enteroviruses in Spain: virological and epidemiological studies over 10 years (1988-97); *Epidemiol. Infect.*, 2000, 124, 497-506.
67. Tsai F.T.: *Reoviridae*, în *Principles and Practice of Infectious Disease*, Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1693-1694.
68. Uchio E., Yamazaki K., Ishikawa H. *et al.*: An epidemic of acute haemorrhagic conjunctivitis caused by enterovirus 70 in Okinawa, Japan, in 1994; *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1999, 237, 568-572.
69. Wang S.M., Liu C.C., Tseng H.W. *et al.*: Clinical spectrum of enterovirus 71 infection in southern Taiwan, with an emphasis on neurological complications; *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 30, 988-1001.
70. Wang S.M., Liu C.C., Yang Y.J. *et al.*: Fatal coxsackie B virus infection in early infancy characterized by fulminant hepatitis; *J. Infection.*, 1998, 37, 270-273.
71. Ward R., Melnick J., Horstmann D.M.: Poliomyelitis virus in fly-contaminated food collected at an epidemic; *Science*, 1945, 101, 491-493.
72. Wong KT: Emerging and re-emerging epidemic encephalitis: a tale of two viruses; *Neuropathol Appl. Neurobiol*, 2000, 26: 313-318.
73. World Health Organization Scientific Group: Human viruses in water, wastewater, and soil; *WHO Tech. Rep. Ser.*, 1979, 639.
74. World Health Organization, *WHO Weekly Epidemiological Record,* 1990-2001.
75. Wreghitt T.G., Gandy G.M., King A., Sutehall G.: Fatal neonatal echo 7 virus infection; *Lancet*, 1984, 2, 465-469.
76. Xie R.N., Xiang X.G.: Detection of viral aetiology in cerebral spinal fluid samples from 580 clinical cases; *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 2000, 14, 373-375.
77. Yin-Murphy M., Lim K.H.: Picornavirus epidemic conjunctivitis in Singapore; *Lancet*, 1972, 2, 857-858.
78. Yin-Murphy M.: Acute hemorrhagic conjunctivitis; *Prog. Med. Virol.*, 1984, 29, 23-44.
79. Yin-Murphy M.: Viruses of acute haemorrhagic conjunctivitis; *Lancet*, 1973, 1, 545-546.
80. Yoshida H., Hong Z., Yoneyama T. *et al.*: Phylogenic analysis of echovirus type 30 isolated from a large epidemic of aseptic meningitis in Japan during 1997-1998; *Japan J. Infect. Dis.*, 1999, 52, 160-163.

Infecţiile cu rotavirusuri

Aurel Ivan

Date generale

Rotaviroza este cauza principală a deshidratării prin diaree la copii, în special în vârstă de până la 2-3 ani, fiind semnalată în toate ariile geografice, inclusiv în ţările dezvoltate (18, 19, 20, 29, 42, 44, 66). În SUA, cercetările epidemiologice din ultimii ani au evidenţiat faptul că, din cei 3, 9 milioane de nou-născuţi, în fiecare an 3,5 milioane înregistrează episoade de gastroenterită cauzată de rotavirusuri (Rv). Anual sunt necesare peste 500.000 de consultaţii, 50.000 de cazuri sunt spitalizate şi se înregistrează 20-40 decese (31, 33, 61, 65). În sezonul epidemic sunt internaţi 30-50% dintre copiii cu diaree, în vârstă de până la 5 ani, şi peste 50% dintre aceştia prezintă markeri de infecţie recentă cu Rv care deseori sunt şi cauza unor episoade nosocomiale (56, 80). În SUA, costurile directe şi indirecte necesită anual peste 1 miliard de dolari, dintre care cel puţin 300 milioane pentru spitalizări şi tratamente (56, 72). În ţările în curs de dezvoltare, Rv se asociază etiologiei bacteriene în a menţine la nivel ridicat incidenţa cazurilor de diaree, determinând anual 20% din totalul de 2,4-3,2 milioane decese prin diaree. Deşi în ultimul deceniu s-au ameliorat programele de rehidratare orală, diareea cauzată de Rv produce, zilnic, în ţările în curs de dezvoltare, 1.600-2.400 decese (38, 73). Gastroenteritele cu etiologie virală înregistrează anual, în Asia, Africa şi America Latină, aproximativ 3-5 miliarde de cazuri, de 5-10 milioane decese (56). În întreaga lume, pentru cei 130 milioane de nou-născuţi, se raportează anual peste 100 milioane de episoade de gastroenterită, dintre care 16 milioane sunt forme clinice medii sau severe, urmate de 600.000-900.000 decese (16, 50). Infecţiile determinate de Rv apar în tot cursul anului, în ţările subdezvoltate şi sezoniere, în special în perioada octombrie-martie, în cele industrializate. Cercetările efectuate în servicii pentru nou-născuţi au stabilit existenţa markerilor infecţiei cu Rv, în proporţie de 6,6% până la 57,8%. Deseori, infecţia cu Rv la nou-născuţi este asimptomatică, fără sezonalitate şi ridică importante obstacole privind eradicarea (24, 25, 54, 56).

În România, primele cercetări asupra infecţiilor cu Rv au fost realizate de Combiescu *et al.* (13) şi Saşca *et al.* (79) în 1983-1985. În Moldova (România), Avram, Zavate, Combiescu *et al.* (3) au efectuat numeroase cercetări în secţii pentru nou-născuţi, depistând prezenţa Rv în proporţie medie de 4, 6%, iar infecţiile cu diferite manifestări clinice au fost semnalate din primele 2-3 zile de viaţă, cu maxim în ziua a 7-a (79).

Agentul etiologic

Rotavirusurile (Rv) au fost identificate pentru prima dată în anul 1973, în Australia, ca urmare a examinării, la microscopul electronic, a unor prelevate biopsice duodenale de la copii cu diaree acută. Ulterior, Rv au fost izolate din materiile fecale de la bolnavi din Australia, Canada, SUA, Anglia, iar apoi din toate ariile geografice (56, 69, 70). De-a lungul timpului, virusurile

care produceau gastroenterite la copii au fost denumite: *orbivirusuri, reovirusuri, duovirusuri, reovirus-like*, pentru ca, în 1974, denumirea de *rotavirus*, propusă de Felwett *et al.*, să fie acceptată şi generalizată (16, 56). În 1990, specialiştii de la CDC, Atlanta, Georgia, SUA, au enumerat agenţii virali implicaţi în etiopatogenia gastroenteritelor, în ordinea frecvenţei, ca fiind: *rotavirusurile, adenovirusurile, calicivirusurile, astrovirusurile, agentul Norwalk* ş.a. (39, 43, 56).

Rv fac parte din familia *Reoviridae*, genul *Rotavirus*, şi produc infecţii atât la om, cât şi la variate specii de animale domestice şi sălbatice, ca şi la păsări. Rv umane şi animale au, în majoritatea lor, antigene comune de grup, deosebirea între acestea se realizează pe seama antigenelor de suprafaţă, specifice de tip (7, 12). Rv apar, la microscopul electronic, sub forma unor particule sferice, cu un contur bine definit, cu dispunerea radială a capsomerelor în jurul miezului central, sugerând spiţele roţii, de unde şi denumirea (lat. „rotor" = roată). Rv rezistă la acţiunea eterului şi solvenţilor organici, sunt stabile la un pH 3, fiind relativ rezistente când sunt expuse contactului cu decontaminanţii uzuali şi la acţiunea factorilor mediului ambiental, unde pot supravieţui peste 10 zile la temperatură şi umiditate scăzute. Rezistă, de asemenea, în apa potabilă sau din bazinele pentru agrement, în apele uzate, pe mâinile contaminate, pe obiectele din unităţile medico-sanitare şi de asistenţă medico-socială, motiv pentru care sunt frecvent implicate în producerea infecţiilor nosocomiale. Rv pot fi însă distruse sub acţiunile decontaminanţilor care activează prin oxidare sau când se află într-un mediu cu pH scăzut (2, 16, 21, 28, 34, 38). Capsida Rv conţine proteina P_4 şi P_7, în centrul virionului se găsesc proteinele P_2, P_2, P_3 şi P_6, iar alte 6 proteine nestructurate se formează în cursul infecţiei (6, 56, 59, 69). Rv care afectează omul alcătuiesc grupurile A, B şi C, distincte antigenic; deşi toate pot afecta omul, grupul A este cel care produce majoritatea izbucnirilor epidemice atât în ţările dezvoltate, cât şi în cele în curs de dezvoltare. Serotipurile de Rv includ atât proteina P, cât şi glicoproteina G. De la om s-au izolat 9 tipuri G, dintre care tipurile $G_{1,2,3,4}$ sunt cele mai frecvent izolate, în timp ce $G_{5,6,8,9,10,12}$ sunt rareori identificate (9, 56, 59, 80). La om, s-au identificat 6 tipuri P, cel mai frecvent se izolează tipurile P 1a, asociate cu tipurile $G_{2,3}$ sau 4, iar tipul P 1b este asociat mai ales cu tipul G_2. Rv de origine animală prezintă o mare diversitate de serotipuri (7, 20, 57, 58). Din cele 14 serotipuri G, 10 pot infecta omul. Principalele 4 serotipuri sunt de la G_1 la G_4, iar G_1 este întâlnit la oameni în proporţie de 60%, cu o distribuţie geografică diferită (56, 71).

La nivel mondial, peste 50% din izbucnirile epidemice sunt cauzate de serotipul G_1 P_8, fără a se putea explica această predominanţă. Severitatea infecţiei nu este întotdeauna dependentă de un anumit serotip, iar faptul că deseori Rv uman G_3 a fost izolat şi de la animale sugerează că, ocazional, se pot produce infecţii interspecii. Cercetările de biologie moleculară au evidenţiat existenţa în circulaţie, în variate arii geografice, a unor tulpini de Rv care se pot clasifica în 10 tipuri G (VP_7) şi 7 P (VP_4), dar 4 sunt predominante şi au fost notate $P_{1a}G_1$, $P_{1b}G_2$, $P_{1a}G_3$, $P_{1a}G_4$. Se apreciază că un vaccin eficient va trebui să includă antigenele P şi G (7, 16, 23, 56).

Procesul epidemiologic

Infecţiile cu Rv realizează un proces epidemiologic complex, cu factori structurali şi favorizanţi puternic dependenţi de particularităţi socioeconomice şi demografice, motiv pentru care prevenţia are de trecut importante obstacole (22, 26, 33, 39, 49).

Sursele de agent patogen sunt reprezentate de *omul bolnav*, în special copiii din primii 3 ani de viaţă, cu forme tipice, cu manifestări clinice uşoare, medii sau severe. În primele 3 luni de viaţă, infecţia cu Rv este în general asimptomatică, aşa cum poate fi, deseori, şi după infecţii repetate. *Omul purtător preinfecţios, sănătos* sau *fost bolnav*, poate constitui surse de agent patogen, în mod diferit, în raport cu serotipurile circulante şi natura fondului imunitar populaţional. Persoanele cu imunodeficienţă ereditară sau câştigată, ca şi receptorii de transplanturi, pot disemina Rv timp de câteva luni de zile (16). *Purtătorii preinfecţioşi*, indiferent de vârstă, joacă un rol important în diseminarea Rv în populaţie, având o contagiozitate ridicată. *Purtătorii sănătoşi*, deşi intervin pentru perioade scurte de timp, reprezintă surse cu risc, mai ales pentru nou-născuţi şi copilul mic. *Purtătorii foşti bolnavi, convalescenţi*, au o capacitate redusă de diseminare, însă este posibil, îndeosebi pentru adulţi, să se constituie în *purtător fost bolnav cronic*, având posibilitatea să disemineze Rv la titruri reduse, dar pentru perioade lungi de timp. Sursele pot transmite Rv în faza acută a infecţiei, prin secreţiile căilor respiratorii şi, în mod deosebit, prin materiile fecale. Doza infectantă fiind scăzută, oricare dintre categoriile de surse prezintă un risc major pentru diseminarea populaţională a Rv. Sursele reprezentate de *animale şi păsări* pot interveni în anumite circumstanţe, mai ales când se produc „mixturi" virale urmate de reasortări genetice, cu impact asupra evoluţiei infecţiilor cu Rv la copii. Infecţii cu Rv au fost semnalate la numeroase specii de animale: şoareci, cobai, iepuri, pisici, câini, viţei, capre, cerbi, antilope, purcei, curcani etc., ca şi la unele specii de maimuţe (17, 20, 22, 39). Implicarea diferitelor surse de Rv în constituirea unei anumite forme de evoluţie a procesului epidemiologic şi clinic este diferită în ţările dezvoltate şi cele în curs de dezvoltare. În cazul celor din urmă, mult mai frecvent este semnalată infecţia concomitentă cu două sau mai multe serotipuri (38).

Transmiterea Rv prin *modul direct* presupune un contact, prin modul de viaţă, între surse şi receptivi, cu un impact deosebit în familiile aglomerate, în unităţile pentru asistenţă medico-socială a copiilor şi, în general, în structurile demografice defavorizate socioeconomic. *Modul indirect* necesită intervenţia în transmiterea Rv a apei, alimentelor, obiectelor şi mâinilor, contaminate în condiţiile nerespectării regulilor de igienă cotidiană, individuală şi comunitară (2, 32, 39, 47, 49, 56, 68).

Receptivitatea faţă de infecţia cu Rv este generală, dar deosebit de crescută pentru copiii în vârstă de până la 3 ani, după care descreşte în funcţie de intensitatea contactului cu variate serotipuri (3, 24, 34, 62). Vârstnicii, îndeosebi cei instituţionalizaţi, pot prezenta în mod frecvent infecţii cu Rv. De asemenea, lucrătorii din unităţile medico-sanitare, militarii şi voiajorii pot

înregistra manifestări diareice cauzate de Rv. Adulţii, în general din familii cu copii, pot contracta frecvent infecţii cu Rv, inclusiv forme simptomatice. În primele luni de viaţă, infecţia cu Rv este asimptomatică, urmare a protecţiei pasive realizate de anticorpii materni (35, 62). Manifestări similare se înregistrează ulterior, după 3-5 luni de viaţă, urmare a contactului cu variate serotipuri de Rv. În schimb, primoinfecţia, după 3 luni de viaţă, poate determina manifestări clinice tipice, inclusiv severe. În general, copii în vârstă de 3-4 luni înregistrează forme mai severe de diaree cu Rv decât copiii mai mari şi adulţii. Într-o anumită măsură, natura răspunsului la infecţie poate depinde şi de serotipul de Rv. La nou-născuţi şi copilul mic, în primele săptămâni de boală, IgM sunt prezente în lichidul duodenal, în serul sangvin şi chiar în lichidul oral, pentru ca după 1-4 luni să fie evidenţiată existenţa IgG şi IgA. Mai târziu se va semnala prezenţa IgG numai în serul sangvin, devenind marker util pentru cercetarea circulaţiei Rv în populaţie. Infecţia recentă, primară sau reinfecţia, se evidenţiază prin prezenţa în lichidul duodenal şi în materiile fecale a IgA (1, 56). Receptivitatea copiilor din ţările în curs de dezvoltare este mai ridicată din cauza rezistenţei generale nespecifice deficitare, urmare a malnutriţiei, a parazitozelor şi infecţiilor cu virusuri şi bacterii enteropatogene, precedente sau concomitente. De asemenea, receptivitatea este deosebit de crescută la persoanele cu imunosupresie ereditară sau dobândită, îndeosebi terapeutic (16, 30, 34, 56). Atât în ţările dezvoltate, cât şi cele aflate în curs de dezvoltare, Rv produc infectarea copiilor în primii 2-3 ani de viaţă, în proporţie de 70-98%, iar adulţii prezintă markeri serologici până la 100% din cazuri (16, 56, 69, 74). În infecţia naturală, Rv se multiplică în celulele epiteliale ale vilozităţilor intestinului subţire, perturbând absorbţia, urmată de manifestări severe, mai ales, la copiii în vârstă de 3-24 luni. Bishop *et al.* (56) a demonstrat în 1983 că imunitatea postinfecţie naturală apare la nou-născuţii infectaţi în prima lună de viaţă, dar nu protejează faţă de reinfecţii, care însă sunt benigne, spre deosebire de diareea severă semnalată când primoinfecţia s-a produs mai târziu. Copiii infectaţi natural cu Rv după 5-8 luni de viaţă sau mai mult vor fi protejaţi atât faţă de reinfecţii, cât şi de diareea severă. Anticorpii protectivi postinfecţie cu Rv sunt de tipul IgA şi se găsesc la nivelul suprafeţei mucoasei intestinului, în fecale şi serul sangvin, dar protecţia nu este strict specifică de serotip. Proporţii variabile de copii pot contracta mai multe episoade de infecţie cu un anumit serotip, în acelaşi sezon sau în următorul, cu manifestări benigne sau asimptomatice (56, 76). După imunizare, IgA anti-Rv din fecale sau ser nu indică protecţia faţă de infecţie, când se folosesc vaccinuri care nu conţin toate tipurile G ale Rv circulante într-o anumită arie geografică (56, 62).

Formele de manifestare ale procesului epidemiologic. Infecţia cu Rv se poate manifesta sporadic pe toată durata anului, în cele mai variate categorii populaţionale (10, 16, 20, 22). În absenţa cercetărilor epidemiologice, serologice şi virologice, raportarea cazurilor de infecţie cu Rv include, în general, numai formele clinice simptomatice. *Manifestarea endemică* şi *epidemică,* de familie, colectivitate sau de tip nosocomial, este frecvent semnalată, îndeosebi în Europa şi America de Sud. În zonele temperate, Rv se izolează mai frecvent, în sezonul rece, determinând epidemii de gastroenterite „de iarnă". În cazul infecţiilor nosocomiale, sezonalitatea este nesemnificativă. În zonele tropicale şi subtropicale, infecţiile cu Rv marchează o uşoară ascensiune în sezonul de toamnă, în rest având o frecvenţă continuă (11, 46). Cook *et al.*, într-o metaanaliză pe 34 cercetări efectuate în 22 de ţări, au constatat că în zonele temperate croşetele sezoniere de morbiditate au fost semnalate iarna, urmate de cele din toamnă şi primăvară, cu sporadicitate vara (11). La tropice şi ecuator aspectul sezonier a fost slab marcat.

Semne clinice de recunoaştere

Încă din 1989, specialiştii de la OMS informau asupra faptului că infecţia cu Rv constituie o cauză majoră a diareeii cu deshidratare severă la copiii mici din ţările industrializate, determinând 40-60% din totalul spitalizărilor. În ţările în curs de dezvoltare, deşi predomină diareea cu alte etiologii, Rv sunt cauza a 20-40% dintre îmbolnăvirile severe la copii (4, 16, 18, 19, 44). După o *incubaţie* de 2-7 zile, *invazia* se caracterizează printr-un debut care este brusc în aproape 1 din 50 de cazuri, cu vărsături, diaree apoasă, abundentă şi explozivă, febră şi tendinţă la instalarea rapidă a deshidratării şi acidozei. Deseori, vărsăturile constituie simptomul major şi cel mai precoce. În 30-50% dintre cazuri, temperatura corpului înregistrează creşteri uşoare. În *perioada de stare*, simptomatologia diferă cu vârsta şi forma clinică la internare. Boala evoluează, cel mai frecvent, benign, dar în unele cazuri este necesară spitalizarea pentru a evita deshidratarea şi dezechilibrul electrolitic, urmare a scăderii sau pierderii capacităţii de absorbţie la nivelul intestinului subţire. Copiii care, la internare, prezintă diaree produsă de Rv vor avea în continuare diaree, vărsături, tendinţă la deshidratare, chiar severă, şi vor necesita spitalizare prelungită, comparativ cu cei care au diaree produsă de alţi agenţi patogeni. Conţinutul scaunului diareic este apos, fără striuri de sânge sau mucus, dar leucocitele pot fi semnalate în unele cazuri. Deşi tusea şi coriza pot fi prezente, ele nu atestă o diseminare intensă a Rv de la nivelul aparatului respirator (24, 30, 34, 79). La adulţi, infecţia cu Rv evoluează ca o diaree benignă sau chiar asimptomatic, ca urmare a existenţei unei imunizări naturale anterioare. După o evoluţie cu o durată medie de 4-8 zile, în funcţie de precocitatea depistării şi a instituirii terapiei, bolnavii trec printr-o convalescenţă de câteva zile, cu revenire treptată la normal. În formele clinice severe se pot înregistra decese sau o convalescenţă prelungită.

Prevenţia

Prevenţia generală a infecţiilor cu Rv se realizează prin metode şi mijloace folosite în toate cazurile în care agenţii patogeni au ca „poartă de intrare" aparatul digestiv. Acţiunile de prevenţie generală vor fi dirijate, prioritar, în direcţia protecţiei copiilor, urmărind evitarea constituirii procesului epidemiologic, cu implicarea Rv, având în vedere particularităţile surselor, modurilor şi căilor de transmitere şi ale receptivităţii. Educaţia populaţională şi instruirea persoanelor cu variate atribuţii în asistenţa medicală şi socială a copiilor completează preocupările de prevenţie generală (5, 49, 68). *Prevenţia specială* nu are un impact favorabil deosebit, deoarece antiviralele şi interferonii

nu au dovedit eficienţa protectivă optimă. *Prevenţia specifică* include imunizarea pasivă cu Ig şi colostru bovin, iar cea activă, cu largi perspective, se bazează pe utilizarea, prin program, a unor vaccinuri care au dovedit că au capacitatea de a preveni infecţia cu Rv, cauza principală a diareei severe la copiii în vârstă de până la 5 ani (40, 41, 48, 53, 55, 67, 74). În SUA, primul vaccin a fost inclus în programul de imunizări în anul 1998; alte 7 vaccinuri candidate se aflau în variate etape de experimentare. Întrucât în primii ani de viaţă aproximativ toţi copiii se infectează cu Rv, ar fi ideal ca vaccinarea să aibă un caracter universal, iar supravegherea epidemiologică să surprindă apariţia unor noi serotipuri, pentru ca acestea să fie incluse în vaccin, a cărui administrare, în zonele temperate, se va face înaintea sezonului propice circulaţiei Rv (45, 59, 60, 75). Pentru ţările în curs de dezvoltare, cu prevalenţă ridicată a infecţiei neonatale cu Rv, vaccinarea anti-Rv se poate practica în aceeaşi perioadă cu BCG (16, 56, 81). Deşi există numeroase vaccinuri în uz sau în experimentare, cele mai multe informaţii s-au acumulat pentru vaccinurile preparate din: tulpini de Rv cu origine animală şi Rv de la animale, asociate cu cele umane şi Rv umane vii atenuate.

Vaccinurile eterologe au fost preparate din tulpini de origine bovină (tulpinile RIT_{4237} şi WC_3) şi simiană (tulpina RRV). *Vaccinul cu Rv supraatenuat*, cu origine bovină (tulpină RIT_{4237}), a fost primul experimentat, dovedindu-se imunogen, areactogen, după administrare orală, la copii în vârstă de 6-12 luni. Aciditatea gastrică şi prezenţa unor enterovirusuri, cum ar fi cel din vaccinul antipoliomielită cu virus viu atenuat, pot reduce nivelul seroconversiei, iar administrarea unui număr mai mare de 3 doze nu-l creşte (16, 55, 56, 64). *Vaccinul cu Rv de origine bovină* (tulpină WC_3) a fost preparat în încercarea de a-l înlocui pe cel de origine bovină (tulpina RIT_{4237}). Acest vaccin cu imunogenitate scăzută determină o seroconversie de până la 100%, reducând morbiditatea cu peste 70%, iar riscul de diaree severă, cu 100%. Copiii cu evidenţe serologice prevaccinale de trecere prin infecţia cu Rv după vaccinare înregistrează o creştere puternică a titrului anticorpilor neutralizanţi. *Vaccinul cu Rv simiene* (tulpina RRV-1) se încadrează tot în generaţia I de vaccinuri anti-Rv de origine animală şi s-a dovedit imunogen pentru copiii în vârstă de 5-20 de luni. Reacţiile febrile moderate postvaccinale pot fi evitate la copiii în vârstă de până la 4 luni, prin reducerea dozei. Administrarea concomitentă cu vaccinul antipoliomielită cu virus viu atenuat nu scade imunogenitatea nici unuia dintre cele două vaccinuri. Vaccinarea copiilor în vârstă de 2-12 luni a determinat reducerea morbidităţii până la 50% din cazuri şi între 70-80% a formelor severe de diaree. Rezultatele obţinute în diferite arii geografice au evidenţiat diferenţe protective semnificative.

Vaccinul anti-Rv recombinant include în structura sa antigene ale RV uman şi animal (bovin sau simian), determinând o imunizare optimă. Produsul vaccinal (RRV-TV) licenţiat în SUA este tetravalent, liofilizat, reconstituit în 2,5 ml citrat bicarbonatat, cu administrare orală, la copii în vârstă de 6-7 luni, în 3 doze, la 3 săptămâni interval. O cantitate mai mare de vaccin şi un număr crescut de doze nu ridică nivelul protectiv. Vaccinul fiind acido-sensibil, administrarea sa se va asocia cu antiacide sau lapte de vacă. Acest vaccin conţine, alături de antigene, ser de fetus bovin, neomicină şi amfotericină B, poate fi conservat la 20-25°C, timp de 24 luni, iar după reconstituire, 60 de minute la temperatura camerei sau 4 ore la +4 – +8°C. Vaccinul RRV-TV determină o imunitate specifică la peste 90% dintre copiii receptori, faţă de 4 dintre cele mai comune serotipuri G de Rv (16, 56, 63, 77). Reacţiile adverse, cum ar fi febra, diareea şi crampele abdominale, sunt de mică intensitate şi pot să apară la 1-15% dintre vaccinaţi. Rv din vaccin se elimină prin materiile fecale, dar în condiţii de igienizare cotidiană normală, diseminarea la contacţi se produce rareori. În unele ţări în curs de dezvoltare, Rv pot fi izolate uneori şi din materiile fecale ale copiilor contacţi cu cei vaccinaţi.

Vaccinuri reasortate. Vaccinul preparat din tulpini bovine WC_3 reasortat cu Rv umane, tipurile $G_{1, 2, 3, 4}$, produce o imunizare specifică, cu intensitate mai redusă decât atunci când se foloseşte numai vaccinul preparat cu tulpina WC_3. După administrarea a 3 doze, seroconversia ajunge la 70-90%. Nu s-au semnalat reacţii adverse semnificative, iar eficienţa imunizării se exprimă atât prin evitarea formelor severe, cât şi printr-o reducere drastică a oricărui tip de infecţie cu Rv (16, 27, 40, 74). *Vaccinul preparat din tulpini bovine UK şi reasortat cu Rv umane*, tipurile $G_{1, 2, 3, 4}$, nu produce reacţii adverse, iar seroconversia este superioară altor vaccinuri (15, 56).

Vaccinurile cu Rv vii atenuate au fost preparate în trei variante: vaccinul conţinând tulpini izolate de la nou-născuţi (tulpina M 37); de la copii cu infecţii asimptomatice (tulpina 89-12) şi tulpini izolate din infecţii naturale, din servicii pentru nou-născuţi şi creşe (tulpina RV3). Eficienţa protectivă a imunităţii induse de aceste vaccinuri este în curs de evaluare (8, 16). Vaccinurile antirotaviroză se administrează până în prezent pe cale orală, motiv pentru care sunt expuse la factori ce le pot reduce imunogenitatea, aşa cum este aciditatea gastrică, ingestia de lapte matern cu anticorpi anti-Rv şi riscul interferenţei cu virusurile din vaccinul viu atenuat antipoliomielită (14, 17, 52, 78). Toţi aceşti factori acţionează în raport cu mărimea şi numărul dozelor de vaccin anti-Rv (56, 82).

Experimentarea *vaccinurilor candidate de tip ADN sau cu subunităţi virale*, ca şi cele administrate în *microcapsule enterosolubile*, alături de noile evaluări ale eficienţei în funcţie de mărimea şi numărul dozelor administrate diferitelor grupuri de copii, vor aduce noi informaţii utile ridicării imunogenităţii vaccinurilor anti-Rv (35, 37, 82). Vaccinurile anti-Rv pot fi administrate simultan cu cele DTP, antipoliomielită cu virus omorât, anti-*Haemophilus influenzae* tip b conjugat şi anti-HVB. Vaccinul „ideal" anti-Rv ar fi cel care poate induce o protecţie optimă şi de durată, după o singură doză, administrată pe cale orală, la nou-născut şi copilul mic (16, 51, 56).

Combaterea

Acţiunile de combatere sunt promovate în cazul unor izbucniri epidemice de familie, colectivităţi sau de tip nosocomial. *Ancheta epidemiologică* va furniza informaţiile necesare *depistării* îmbolnăvirilor cu izolarea în spital a cazurilor cu risc de evoluţie severă, declararea numerică, *izolarea şi tratarea* în ambulatoriu a celorlalte cazuri, asigurându-se protecţia contacţilor şi convalescenţilor. În funcţie de circumstanţele epidemiologice, se va practica, pe lângă decontaminarea naturală

şi mecanică, şi cea pe bază de decontaminanţi chimici. *Educaţia pentru sănătate*, adaptată la situaţia respectivă, va asigurarea cooperarea populaţională, iar *supravegherea epidemiologică* care va urma va evita constituirea unor procese epidemiologice similare.

Bibliografie

1. Aiyar J., Ban M., Bhandari N. *et al.*: Rotavirus specific antibody response in saliva of infants with rotavirus diarrhea; *J. Infect. Dis.*, 1990, 162, 1383-1385.
2. Ansari S.A., Springthorpe V.S., Sattar A.S.: Survival and vehicular spread of human rotaviruses; *Rev. Infect. Dis.*, 1991, 13, 448-461.
3. Avram G., Yavate O., Combiescu A.A., Perşu A., Ivan A.: Détection de l'antigène roviral de groupe par le test de screening à l'aide de la trousse ELISA-IC chez les sujets des services de pédiatrie de Moldavie (Roumanie); *Rev. Roum. Med. Virol.*, 1987, 38, 3, 169-175.
4. Barnes G.L., Unicomb L., Bishop R.F.: Severity ofrotavirus infection in reaction to serotype, monotype and electropherotype; *J. Pediatr. Child. Health*, 1992, 28, 54-57.
5. Bernes G.L., Bishop R.F.: Rotavirus infection and prevention; *Current Opinion in Pediatrics*, 1997, 9, 1, 19-23.
6. Ball J.M., Tian kP., Zeng C.Q.Y. *et al.*: Age-dependent diarrhea induced by arotaviral by a rotaviral nonstructural glycoprotein; *Science*, 1996, 272, 101-104.
7. Bellamy A.R., Both G.W.: Molecular biology of rotaviruses; *Adv.Virus Res.*, 1990, 38, 1-43.
8. Bernstein D.I., Smith V.E., Sherwood J.R. *et al.*: Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12; *Vaccine*, 1998, 16, 381-387.
9. Bon F., Fromantin C., Aho S. *et al.*: G and P genityping of rotavirus strains circulating in France over a three-year period: detection of G9 and P6 strains at low frequencies; *J. Clin. Microb.*, 2000, 38, 4, 1681-1683.
10. Borgdorff M.W., Koopmans P.S., Goosen F.S. *et al.*: Surveillance of gastroenterites; *Lancet*, 1995, 346, 842-844.
11. Cook S.M., Glass R.I., LeBaron C.W. *et al.*: Global seasonality of rotavirus infections; *Bull. WHO*, 1990, 68, 2, 171-177.
12. Ciufecu S.E.: Genul *Rotavirus*. În: *Compendiu de virusologie medicală*; Ed. Fundaţiei „România de mâine", 1995, 261-263.
13. Combinescu A.A., Perşu A., Mazilu M. *et al.*: Trusa ELISA-IC pentru detectarea antigenului rotaviral de grup în scaunul copiilor cu gastroenterită acută; *Rev. Bact. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1985, 4, 317-386.
14. Conner M., Crawford S., Barone C., Estes M.: Rotavirus vaccine administered parenterally induces protective immunity; *J. Virol.*, 1993, 67, 6633-6641.
15. Cllements-Mann M.L., Makhene M.K., Mrukowicz J. *et al.*: Safety and immunogenicity of live attenuated human – bovine (UK) reassortant rotavirus vaccines with VP7 specificity for serotypes 1, 2, 3 or 4 in adults, children and infants; *Vaccine*, 1999, 17, 20-21, 2715-1725.
16. Clark H.F., Glass R.I., Offit P.A.: Rotavirus vaccines. În: *Vaccines*; Plotkin S.A., Orenstein W.A. (coord.); W.B. Saunders Company, 1999, 987-1005.
17. Costea A., Sirard J.C., Johansen K. *et al.*: Nasal immunization of mice with virus-like particles protects of spring against rotavirus diarrhea; *J. Virol*, 2000, 74, 19, 8966-8971.
18. Crawley J.M.S., Bishop R.F., Barnes G.L.: Rotavirus gastroenterites in infants aged 0-6 monts in Melbourne, Australia; *J. Pediatr. Child. Health*, 1993, 29, 219-221.
19. Crowley D.S., Ryan M.J:, Wall P.G.: Gastroenteritis in children under 5 years ofage in England and Wales; *Com. Dis. Rep.*, 1997, 7, 6, 82-86.
20. Dodet B., Heseltine E., Mary C., Saliou P.: Rotaviruses in human and veterinary medicine; *Santé*, 1997, 7, 3, 195-199.
21. Dubois E., Le-Guydaer F., Haugarreau L. *et al.*: Molecular epidemiological survey of rotaviruses in sewage by reverse transcriptase seminested PCR and restriction fragment length polymorphism assay; *Applied and Environmental Microbiol.*, 1997, 63, 5, 1794-1800.
22. Duca M.: Gastroenteropatia acută virală; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1988, Supl., 91-99.
23. Estes M.K., Morris A.P.: A viral enterotoxin. A new mechanism of virus-induced pathogenesis; *Adv. Experim. Med. Biol.*, 1999, 473-479.
24. Ferson M.J., Stringfellow S., McPhie K. *et al.*: Longitudinal study of rotavirus infection in child – care centers; *J. Ped. Child Health*, 1997, 33, 2, 157-160.
25. Ferson M.J.: Rotavirus gastroenteritis: impact on young children, their families and the health care sysrem; *Med. J. Australia*, 1997, 167, 6, 304-307.
26. Flahault A., Garnerin P., Chauvin P. *et al.*: Sentinelle traces of an epidemic of acute gastroenterites in France; *Lancet*, 1995, 346, 162-164.
27. Friedman M.G. *et al.*: Serum and salivary responses to oral tetravalent reassortant rotavirus vaccine in new borns; *Clin. Exp. Immunol.*, 1993, 92, 2, 194-199.
28. Fruhwirth M., Brosal S., Ellemunter H. *et al.*: Distribution of rotavirus VP4 genotypesand VP7 serotypes among nonspitalized and hospitalized patients with gastroenteritis and patients with nosocomially acquired gastroenteritis in Austria; *J. Clin. Microb.*, 2000, 38, 5, 1805-1806.
29. Gault E., Chikhi-Brachet R., Delon S. *et al.*: Distribution of human rotavirus G types circulating in Paris, France, during the 1997-1998 epidemic: high prevalence of type G4; *J. Clin. Microb.*, 1999, 37, 7, 2373-2375.
30. Gilger M., Matson D., Conner M. *et al.*: Extraintestinal rotavirus infectious in children with immunodeficiency; *J. Pediatr.*, 1992, 120, 912-917.

31. Glass R.I., Kilgore P.E., Holman R.C. *et al.*: The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden; *J. Infect. Dis*., 174 (Suppl.1), S 5-S 11, 1996.
32. Gratacap Cavallier B., Genoulaz O., Brengel-Pesce K., Soule H.: Detection of human and animal rotavirus sequences in drinking water; *Appl. Environ. Microb*., 2000, 66, 6, 2690-2692.
33. Griffin D.D., Kirkwood C.D., Parashar U.D. *et al.*: Surveillance of rotavirus strains in the US: identification of unusual strains. The National Rotavirus Strains Surveillance System Collaborating Laboratoires; *J. Clin. Microb*., 2000, 38, 7, 2784-2787.
34. Guzon J.B., Pothier P.: Diarrhées néonatales à rotavirus: résultats d'une enquête conduite dans des unités de néonatologie; *Méd. Malad. Infect*., 1991, 21, 585-588.
35. Hammarstron L.: Passive immunity against rotavirus in infants; *Acta Paed*., Suppl., 1999, 88, 430, 127-132.
36. Herrmann J.E., Chen S.C., Fyhan E.F. *et al.*: Protection against rotavirus infectious by DNA vaccination; *J. Infect. Dis*., 1996, 174, S 93-S 97.
37. Herrmann J.E., Chen S.C., Jones D.H. *et al.*: Immune responses and protection obtained by oral immunization with rotavirus VP4 and VP7 DNA vaccines encapsulated in microparticles; *Virology*, 1999, 259, 1, 148-153.
38. Huilan S., Zhen L.G., Mathan M.M. *et al.*: Etiology of acute diarrhoea among children in development countries: a multicentre study in five countries;*Bull. WHO*, 1991, 69, 549-555.
39. Ivan A., Zavate O.: Actualităţi în epidemiologia şi etiologia gastroenteritelor virale; *Rev. Med. Chir*., Iaşi, 1977, 81, 1, 63-64; 84-85.
40. Ivan A., Azoicăi D.: Vaccinarea antirotavirоză. În: *Vaccinologie*; sub red. Ivan A., Azoicăi D., Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 177-179.
41. Jacobson R.M.: The current status of the rotavirus vaccine; *Vaccine*, 1999, 17, 13, 1690-1699.
42. James V.L., Lambden P.R., Caul E.O. *et al.*: Seroepidemiology of human group C rotavirus in the UK; *J. Med. Virol*., 1997, 42, 1, 86-91.
43. Jiang B., Dennehy P.H., Spangenberger S.: First detection of group C rotavirus in fecall specimens of children with diarrhoea in Unites States; *J. Infect. Dis*., 1995, 172, 45-50.
44. Jhansen K., Bennet R., Bondession K. *et al.*: Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden; *Acta Ped*., Suppl., 1999, 88, 426, 20-23.
45. Kapikian A.Z., Hoshino Y., Chanock R.M., Perez-Schael I.: Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children; *J. Infect. Dis*., 1996, 174 (Suppl. 1), S65-S72.
46. Koopmans M., Brown D.: Seasonality and diversity of group A rotaviruses in Europe; *Acta Ped*., Suppl., 1999, 88, 426, 14-19.
47. Kukkula M., Arstila P., Lossner M.L. *et al.*: Waterborne outbreak of viral gastroenteritis; *Scand. J. Infect. Dis*., 1997, 29, 4, 415-418.
48. Lang D.L:, Glass R.I., Compans R.W.: Summary of the fitth rotavirus vaccine workshop; *J. Infect. Dis*., 1996, 174 (Suppl.1), S3-S4.
49. Liddle J.L., Burgess M.A., Gilbert G.L. *et al.*: Rotavirus gastroenteritis: impact on young children, their families and health care system; *Med. J. Austr*., 1997, 167, 6, 304-307.
50. Masendycs P., Bogdanov-Sakran N., Palombo E. *et al.*: Annual report of the Rotavirus Surveillance Programme; *Com. Dis. Intelligence*, 2000, 24, 7, 195-198.
51. McCarthy A.: Rotavirus vaccine found to be highly effective; *Lancet*, 1997, 347, 182-185.
52. McNeal M.M., Rae M.N., Ward R.L.: Effects of different adjuvants on rotavirus antibody responses and protection in mice following intramuscular immunization with inactivated rotavirus; *Vaccine*, 1999, 17, 11-12, 1573-1580.
53. Mrukowicz J.Z., Thompson J., Reed G.W. *et al.*: Epidemiology of rotavirus in infants and protection against symptomatic illness afforded by primary infection and vaccination; *Vaccine*, 1999, 17, 7-8, 745-753.
54. Nilsson M., Sigetam G., Svensson L.: Antibody prevalence and specificity to group C rotavirus in Swedish sera; *J. Med. Virol*., 2000, 60, 2, 210-215.
55. Offit P.A., Clark H.F.: The rotavirus vaccine; *Curr. Opinion Ped*., 1999, 11, 1, 9-13.
56. Offit P.A., Clark H.F.: Rotavirus. În: *Principles and practices of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol.2, Churchill-Livingstone, 2000, 1696-1703.
57. OkadaJ., Urasawla T., Kobayashi N. *et al.*: New P serotype of group A human rotavirus closely related to that of a porcine rotavirus; *J. Med. Virol*., 2000, 600, 1, 63-69.
58. Otto P., Schulze P., Herbst W.: Demonstration of group C rotaviruses in fecal samples of diarrheic dogs in Germany; *Arch. Virol*., 1999, 144, 12, 2467-2473.
59. Palombo E.A.: Genetic and antigenic diversity of human rotaviruses: potential impact on the success of candidate vaccines; *FEMS, Microb. Letters*, 1999, 18, 1, 1-8.
60. Palombo E.A., Clark R., Bishop R.F.: Characterisation of a „European-like" serotype G8 human rotavirus isolated in Australia; *J. Med. Virol*., 2000, 60, 1, 56-62.
61. Parashar U.D., Holman R.C., Clarke M.J. *et al.*: Hospitalizations associated with rotavirus diarrhoea in the United States, 1993 through 1995: Surveillance based on the new 1CD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code; *J. Infect. Dis*., 1998, 177, 1, 13-17.
62. Pazdiora P., Svecova M.: Serologic overview of rotavirus antibodies in children under 2 years of age; *Epidem. Microb. Immun*., 1997, 46, 1, 34-36.
63. Rennels M.B., Glass R.L., Dennehy P.H. *et al.*: Safety and efficacy of high dose Rhesus-Human reassortant rotavirus vaccines; *Rep. Nat. Multicenter Trial Pediatrics*, 1996, 97, 7-12.

64. Rennels M.: Influence of breast-feeding and oral poliovirus vaccine on the immunogenecity and efficacy of rotavirus vaccines; *J. Infect. Dis*., 1996, 174 (Suppl. 1), S107-S111.
65. Riepenhoff-Taltly M., MorseK., Wang C.H. *et al.*: Epidemiology of group C rotavirus infection in Western New York women of child-bearing age; *J. Clin. Microb*., 1997, 35, 2, 486-488.
66. Ruggeri F.M., Declich S.: Rotavirus infection among children with diarrhoea in Italy; *Acata Paed*., Suppl., 1999, 88, 426, 66-71.
67. Smitz J.: Anti-rotavirus vaccinations; *Arch. Ped*., 1999, 6, 9, 979-984.
68. Soule H., Genoulaz O., Gratacap-Cavallier B. *et al.*: Monitoring rotavirus environmental contamination in a pediatric unit using polymerase chain reaction; *Infect. Control. Hosp. Epidem*., 1999, 20, 6, 423-434.
69. Steele J.C.: Rotavirus; *Clin. Lab. Med*., 1999, 19, 3, 691-703.
70. Szucs G., Uj M., Mihaly I., Deak J.: Burden of human rotavirus-associated hospitalizations in three geographic regions of Hungary; *Acta Paed*., Suppl., 1999, 88, 426, 61-65.
71. Torok T.J., Clarke M.J., Holman R.C., Glass R.I.: Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the United States, 1991-1996; *Ped. Infect. Dis. J*., 1997, 16, 941-946.
72. Tuceker A.W., Bresee J.S., Haddix A.C. *et al.*: Rotavirus immunization program: cost-effectiveness analysis in the US; *JAMA*, 1998, 279, 1371-1376.
73. Unicomb L.E., Kligore P.E., Fruque S.G. *et al.*: Anticipating rotavirus vaccines: Hospital-based surveillance for rotavirus diarrhea and estimates or diseases burden in Bangladesh; *Ped. Infect. Dis. J*., 1997, 16, 10, 947-951.
74. Vesikari T.: Rotavirus vaccine studies in Europe; *Acta Paed*., Suppl., 1999, 88, 426, 9-13.
75. Vesikari T.: Rotavirus vaccines development and use for the prevention of diarrhoea disease; *Analls Med*., 1999, 31, 1, 79-85.
76. Ward R.L., Bernstein D.I.: Protection against rotavirus diseases after natural rotavirus infection; *J. Infect. Dis*., 1994, 169, 900-904.
77. Ward R.L., Knowetan D.R., Zito E.T. *et al.*: Serologic correlates of immunity in a tetravalent reassortant rotavirus vaccine trial US Rotavirus Vaccine Efficacy Group; *J. Infect. Dis*., 1997, 176, 3, 570-577.
78. Wandstrat T.L., Kaplan-Machlis B., Temple M.E., Nahata M.C.: Tetravalent rotavirus vaccine; *Annals Pharm*., 1999, 33, 7, 833-839.
79. Zavate O., Avram G., Ivan A., Haimovici M., Felea D.: Frecvenţa antigenului rotaviral detectat prin metoda ELISA, în fecalele bolnavilor cu enterită infantilă; *Rev.Med. Chir*., Iaşi, 1986, 1, 77-79.
80. *** Laboratory-based surveillance for rotavirus – United States, July 1996 – June 1997; *MMWR*, 1997, 46, 1092-1094.
81. *** Vaccine research and development. Rotavirus vaccines for developing countries; *Weekly Epidem. Rec*., 1997, 72, 35-40.
82. *** Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); *MMWR*, 1999, 48, RR-2, 1-20.

Infecţiile cu virusul Norwalk şi înrudite

Constantin Ciufecu, Elvira Sînziana Ciufecu

Date generale

Grupul virusurilor *Norwalk* ocupă un loc predominant printre factorii etiologici nonbacterieni, agenţi care determină epidemii familiale, comunitare, cu precădere printre şcolari şi adulţi; este de altfel şi motivul pentru care gastroenterita virală este considerată, atât în ţările dezvoltate, cât şi în cele în curs de dezvoltare, o problemă de sănătate publică, care cuprinde atât grupul *Norwalk*, cât şi rotavirusurile, deosebirile ce individualizează cele două grupuri fiind nu numai biologice, ci şi epidemiologice (rotavirusurile se asociază cu diareele severe ale sugarilor şi copiilor). Prezenţa agenţilor diareigeni virali a fost bănuită încă din deceniul 5. Imposibilitatea de a le izola şi cultiva *in vitro* a necesitat demonstrarea prezenţei lor prin studii pe voluntari, cărora li s-a indus gastroenterita, prin administrarea unui filtrat (lipsit de bacterii) de scaun diareic. În 1945, Reimann induce boala prin aerosolizare, iar Gordon, în 1947, şi cu spălătură faringiană administrată *per os*. În 1948, Kojima induce serial boala în Japonia, ca şi Fukumi, în 1957. Încercările de izolare sunt reluate fără succes după 1970, utilizând culturile tisulare (după izolarea în culturi de organe a primului coronavirus). Izolările nu au reuşit nici după ce s-a înregistrat focarul de boală epidemică manifestată prin vome şi greţuri din Norwalk-Ohio care a cuprins 50% din personalul (232 persoane) unei şcoli elementare, cu cazuri secundare şi în familii. În 1972, Kapikian pune în evidenţă în materialul fecal provenit din epidemia Norwalk, particule virus-like, cu dimensiuni de 27/32 nm, printr-o tehnică cunoscută din 1941, imunoelectromicroscopia (vizualizare uşoară a particulelor rare care agregau cu anticorpii). Cu aceeaşi tehnică s-au pus în evidenţă şi anticorpii specifici, în dinamică (diagnostic serologic), utilizând particule virale din fecale, după concentrare. A fost încă o dovadă a rolului etiologic al virusului *Norwalk*.

Agentul etiologic

Virusul *Norwalk* este considerat prototipul grupului de virusuri cu dimensiuni de 26/35 nm, neînvelite şi asociate cu epidemiile de gastroenterită. Acest grup are următoarele caracteristici comune: dimensiuni între 25-26 şi 35 nm; sunt prezente în conţinutul intestinal al bolnavilor de gastroenterită; nu au putut fi cultivate în culturi celulare, tisulare sau de organ; sunt virusuri ARN (ARN monocatenar de sens pozitiv); nu au caractere morfologice care i-ar fi putut diferenţia; au o densitate, în gradient de clorură de cesiu, de 1,33 până la 1,41 g/cm; conferă o protecţie de numai câteva luni (studii pe voluntari). Până în prezent, au fost identificate patru serotipuri distincte: *Norwalk*, *Hawai*, *Snow Mountain* şi *Taunton*, denumite şi serotipurile 1, 2, 3 şi 4. Japonezii au identificat, printre tulpinile locale, 9 variante antigenice, S1 până la S9, corespondenţa între cele patru serotipuri şi paternurile antigenice S1 → S9 nefiind elucidată complet. Relaţiile antigenice în cadrul grupului au fost studiate prin imunelectromicroscopie, în absenţa posibilităţii de a recurge la reacţia de neutralizare, din cauza faptului că nu cultivă în culturi celulare. Dubiile din trecut au fost depăşite după studiile moleculare din ultimul deceniu, acceptându-se încadrarea virusului *Norwalk* în familia *Caliciviridae*, cu menţiunea că au o capsidă formată dintr-o singură proteină, ceea ce este mai neobişnuit printre virusurile animalelor, cu o simetrie icosaedrică. Proteina structurală unică are o greutate moleculară de circa 62.000 daltoni.

Alte virusuri incluse, după morfologie, în grupul virusurilor mici, rotunde şi cu o anume structură (*Small Round Structured Viruses* – SRSV) sunt încadrate în grupul *Norwalk* al familiei *Caliciviridae* (organizare genomică similară şi secvenţe omoloage semnificative). Virusul *Otofuke*, asociat cu epidemii de gastroenterite benigne, denumit chiar *Norwalk like*, este acceptat ca fiind un *Calicivirus*. Un alt grup de virusuri considerate după morfologie *Calicivirusuri*, asociate cu gastroenterita pediatrică (benigne, rareori grave) şi cu gastroenterita la bătrâni, transmise probabil prin stridii, sunt înrudite cu virusul *Norwalk*, fapt susţinut prin rezultatele obţinute prin radioimunometrie.

Pentru a evita confuzia, recent s-a propus utilizarea unei criptograme pentru a desemna aceste virusuri după cum urmează: tipul virusului – *Hu* (human); numele virusului – CV/NV (Calicivirus/Norwalk); denumirea tulpinei – 8 Flla (înregistrarea laboratorului); anul izolării – 68 şi ţara – US. Recent (8), Comitetul Internaţional pentru Toxonomia Virusurilor a aprobat propunerile după care familia *Caliciviridae* include 4 genuri deferite: *Norwalk* like virus (N1Vs); *Saporovirus* (SLV); *Vesivirus* (calicivirusul felinelor şi virusul exantemului vezicular porcin) şi *Zagovirus*. În ceea ce priveşte sensibilitatea la acţiunea agenţilor fizico-chimici, se remarcă rezistenţa la acţiunea clorului din apa potabilă (concentraţie uzuală de 1 mg/litru), fiind inactivat în concentraţie de 10 mg/litru, mai rezistent decât polio 1, rotavirusul uman sau simian. Infecţiozitatea pe voluntari s-a menţinut după 3 ore, la temperatura camerei la un pH de 2,7; 8 ore, la +4°C, în sol. 20% eter; 30' la 60°C. Boala nu a putut fi indusă, *per os*, la şoareci, cobai, iepuri, pisici, viţei, cimpanzei, babuini, *M. rhesus*, marmosetă. Virusul nu se dezvoltă în culturi celulare, tisulare şi de organ.

Leziunile histopatologice observate în biopsii la voluntari apar numai la nivelul jejunului, cu mucoasă intactă, dar cu platoul striat al enterocitelor afectate (scurtarea microcililor). S-a mai notat infiltraţie cu mononucleare şi vacuolizări în citoplasmă. Malabsorbţie tranzitorie pentru grăsimi, xiloză şi lactoză cu descreşteri tranzitorii ale unor enzime.

Semne clinice de recunoaştere

Uşoarele tulburări de mobilitate ale stomacului şi „evacuarea leneşă" par să explice greţurile. Manifestări clinice care se pot întâlni sunt: greţurile – 79%; voma – 69%; diareea – 66%; frisoanele – 32%; crampele abdominale – 30%; mialgiile – 26%; cefaleea – 22%. Datele de mai sus provin din analiza a 38 de focare, simptomele fiind exprimate ca procent median. La voluntari s-a observat şi apariţia febrei. Durata bolii se întinde între câteva ore şi câteva zile, mediana se situează între 12 şi 60 de ore. Leziunile jejunale sunt prezente chiar în absenţa simptomelor clinice. Protecţia imună post boală nu este pe deplin elucidată. Omul este categoric susceptibil, până la 80% în unele izbucniri epidemice şi la 50% în lotul adulţilor neselectaţi, infectaţi cu virusul *Norwalk*. În absenţa unei metode de testare a anticorpilor neutralizanţi serici sau intestinali, informaţiile se bazează doar pe experimentele pe voluntari, rezultatele indicând existenţa unei protecţii, specifice de serotip, de circa 6-14 săptămâni, rareori peste 27-42 luni. Nu sunt excluşi factorii neimunologici care ar putea interveni în rezistenţă, probabil o varietate genetică a receptorilor virali la unii indivizi.

Diagnosticul diferenţial clinic între afecţiunile produse de virusul *Norwalk* şi ceilalţi membri ai grupului nu poate fi realizat. Suspiciunea, în cazul unui diagnostic de focar, se poate baza pe: absenţa patogenilor bacterieni şi parazitari; prezenţa vomelor în peste 50% din cazuri; durata medie a bolii între 12 şi 60 de ore şi incubaţia de 24-48 de ore. Pentru confirmarea diagnosticului se apelează la examinarea directă, la microscopul electronic, a prezenţei virusului în lichidul diareic, dar valoarea este limitată de concentraţia redusă şi de prezenţa şi a altor particule virale; imunoelectroscopia este utilizată cu succes, pentru punerea în evidenţă a particulelor de 27 nm. Proba prelevată se incubează 60' în amestec cu ser de convalescent sau imunoglobulină (1/5); după centrifugare, sedimentul se colorează negativ cu acid fosfotungstic, agregatele devenind vizibile. Diagnosticul de certitudine presupune şi evaluările serologice, efectuate pe două probe de ser, cu creşteri în dinamică, cu titruri de patru ori mai mari în proba a doua de ser. Prelevarea probei patologice trebuie efectuată nu mai târziu de 72 de ore de la debut. Radioimunometria şi ELISA detectează şi antigenul particulat şi pe cel solubil, cam în 60% dintre probe, iar reacţia de hemaglutinare imun aderentă este mai puţin sensibilă decât RIA şi ELISA. Reacţia de amplificare în lanţ (PCR) a fost recent utilizată, dovedindu-se mai puţin sensibilă decât ELISA.

Procesul epidemiologic

Analiza epidemiologică ar putea folosi datele de mortalitate, însă acestea lipsesc, deoarece diagnosticul este dificil, nu se efectuează curent, iar raportarea deceselor prin BDA nu este diferenţiată etiologic.

Aceeaşi dificultate apare şi în cazul datelor de morbiditate. Orientativ, se folosesc informaţiile care provin din diferite studii seroepidemiologice. În cazul virusului *Norwalk*, singura metodă curentă este imunoelectromicroscopia, de aceea studiile cuprinzătoare nu sunt accesibile (ca în cazul rotavirusurilor) în absenţa testelor de generaţia a doua sau a treia. Tehnicile disponibile (EM; IEM; RIA; ELISA; RIA-B şi ELISA-BL) servesc cercetării, şi nu practicii curente, pentru detectarea antigenului sau a anticorpilor. Nu există date de incidenţă specifică pentru grupul *Norwalk*. Informaţiile fac referiri la probabilitatea asocierii gastroenteritelor nonbacteriene şi nonparazitare cu grupul *Norwalk*, în proporţie de 1/3 până la 2/3 din totalul focarelor studiate.

Un studiu efectuat în Bangladesh (1982) a semnalat o incidenţă a infecţiilor cu v. *Norwalk* la grupul de vârstă sub 5 ani, de până la 20% (prezenţa anticorpilor a fost pusă în evidenţă prin RIA), şi 1-2% din totalu! episoadelor diareice (circa 5-6 pe an/copil). Circulaţia calicivirusurilor *Norwalk-like*, în Beijing – China, este intensă, seroprevalenţa ridicându-se la 100% la vârsta de 8-9 ani. Un studiu, efectuat în zona metropolei americane Washington, a demonstrat că există o achiziţie gradată, începând cu perioada copilăriei, astfel că, în jurul vârstei de 50 de ani, circa 50% dintre adulţi prezintă anticorpi. În Statele Unite, prevalenţa anticorpilor la homosexualii bărbaţi sau femei (57% respectiv 65%) nu diferă de cea existentă la donatorii de sânge. Agenţii grupului *Norwalk* sunt asociaţi cu epidemii de gastroenterită virală, care apar în familii, şcoli, instituţii de cronici, handicapaţi sau în comunităţi afectând adulţii, şcolarii, contacţii de familie şi chiar copii mici. În epidemia din Norwalk – Ohio, a fost prinsă o întreagă comunitate şcolară (elevi, profesori, alt personal) cu o rată a atacului primar de 50% şi a celui secundar de 32%. Virusurile din grupul *Norwalk*, *Hawai*, *Montgomery – Country* şi *Southampton* au provenit din epidemii familiale. Au mai fost investigate epidemii apărute în tabere şi campusuri recreaţionale, croaziere în zona Caraibelor (apa potabilă sau recreaţională contaminată), procentul cu care virusul *Norwalk* a fost incriminat fiind de 23% în epidemiile (din 94 focare) prin apa potabilă contaminată; 4% (din 430 focare) în episoade de toxiinfecţii alimentare, 66% (din 9) apărute în instituţii de cronici; 5 din 18 epidemii în croaziere şi 3 din 5 în tabere de vară. Alimentele incriminate au fost salatele de crudităţi, ţelina, pepenele galben, salata de cartofi, pastele făinoase, consomeul, salata de fructe, scoicile, gheaţa comercială, sandwich-urile etc. Epidemii s-au înregistrat şi la personalul militar (SUA), cu anticorpi prezenţi la 10% din personalul detaşat în Africa de Sud şi de Vest şi 14, 5% din 404 soldaţi, în Arabia Saudită şi Kuweit.

Virusul este ubicvitar, fiind răspândit pe toate continentele. Comunităţi izolate (de exemplu: indienii Gabaro din Ecuador) nu au prezentat anticorpi anti-Norwalk. Focarele epidemice s-au înregistrat în toate sezoanele anului (SUA – 32% primăvara; 29% vara; 21% toamna; 18% iarna). Nu se cunoaşte distribuţia sezonieră în zonele tropicale; în Bangladesh apare cel mai frecvent în perioada uscată şi rece. În epidemii, incidenţa maximă se observă la şcolari şi adulţi, oriunde contactele strânse sunt posibile. Contactele strânse nu sunt însă întotdeauna necesare, deoarece multe epidemii s-au produs prin consum de apă sau alimente contaminate. În zonele cu standard igienico-sanitare ridicat, grupul virusurilor *Norwalk* nu intervine ca o cauză importantă şi severă în gastroenteritele virale ale sugarilor şi copilului mic. Nu există susceptibilitate diferenţiată în funcţie de sex, rasă, ocupaţie sau condiţie socioeconomică şi participă cu importanţă minoră în producerea diareei călătorilor sau în cazul celor cu imunodeficienţă dobândită. Cel mai frecvent, poarta de intrare a virusului este cea digestivă, în condiţii de viaţă neigienică. Doza infectantă cea mai mică, la voluntarii cărora li s-a indus boala *per os*, a fost de $10^{-4,7}$ în diluţia suspensiei de fecale. Transmiterea prin aerosoli (în cazul vomelor „proiectil") în spitale, a fost sugerată de anumite studii. În cazul epidemiilor explozive şi extinse, s-au incriminat frecvent apa sau alimentele contaminate. Riscul creşte concomitent cu consumul de apă sau gheaţă contaminată, utilizată în băuturi.

Prevenţie şi control

Nu există metode eficace de prevenţie şi control în cazul virusurilor *Norwalk*. Riscul transmiterii acestora poate fi redus prin spălatul mâinilor şi îndepărtarea igienică a apelor fecaloid-menajere, ca şi prin manipularea igienică a alimentelor şi asigurarea calităţii apei de băut şi a aceleia cu destinaţii menajere sau pentru agrement. Rehidratarea şi restabilirea echilibrului hidroelectrolitic *per os* şi rareori intravenos (persoane vârstnice, debilitate etc.) sunt mijloace eficiente de tratament, cu aplicare precoce. Administrarea de subsalicilat de bismut, imediat după debut, poate să reducă severitatea şi durata bolii de la 20 la 16 ore, fără a influenţa numărul, volumul, conţinutul în apă al scaunelor şi excreţia virusului. *Imunitatea* are mecanisme insuficient elucidate care, alături de imposibilitatea cultivării virusurilor, ne împiedică să sperăm la o apropiată apariţie a unui vaccin cu largă utilizare. Un *vaccin candidat*, incluzând proteina capsidei exprimată prin recombinare de un baculovirus, reprezintă o speranţă pentru protecţia unor grupuri de risc reprezentate de militari, studenţi, rezidenţi ai instituţiilor sociale şi copii subnutriţi, în vederea reducerii severităţii episoadelor diareice.

Bibliografie

1. *** Norwalk-like viral gastroenteritis in U.S. army trainees – Texas; 1998, *MMWR*, 1999, 48, 11, 225-227.
2. Arness M.K., Feighner B.H., Canham M.L. *et al.*: Norwalk-like viral gastroenteritis outbreak in U.S. Army trainees; *Emerg. Infect. Dis*, 2000, 6, 2, 204-207.
3. Ball J.M., Hardz M.E., Atmar R.L. *et al.*: Oral immunization with recombinant Norwalk Virus-like Particles induces a systemic and mucosal immune in mice; *J. Virol.*, 1999, 72, 2, 1345-1353.

4. Berg D.E., Kohn M.A., Farley T.A., McFarland L.M.: Multi – state outbreaks of acute gastroenteritis traced to fecal-contaminated oysters harvested in Louisiana; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181 (Suppl. 2), S381-S385.
5. Daniels N.A., Bergmire-Sweat D.A., Schwab K.J. *et al.*: A foodborne outbreak of gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses: first molecular traceback to deli sandwiches contaminated during preparation; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 4, 1467-1470.
6. Estes M.K., Ball J.M., Guerrero R.A. *et al.*: Norwalk virus vaccines: challenges and progress; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181 (Suppl. 2), S367-S373.
7. Ferrari C.K., Torres E.A.: Contaminacion de los alimentos per virus: un problema de salud publice poco comprendido; *Pan. Am. Publ. Health.*, 1998, 3, 6, 359-366.
8. Green K.Y., Ando T., Balayan M.S., Berke T. *et al.*: Taxonomy of the caliciviruses; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181 (Suppl. 2), S322-330.
9. Hafliger D., Hubner P., Luthy J.: Outbreak of viral gastroenteritis due to sewage- contaminated drinking water; *Int. J. Food Microbiol.*, 2000, 54, 1/2, 123-126.
10. Jahriny B.P.: *Arenaviruses in viral infections of humans*; Alfred S. Evans, Richard A. Kaslov (coord.), ediția a IV-a, 1997, 185-210.
11. Jing Y., Qian Y., Huo Y. *et al.*: Seroprevalence against Norwalk-like human caliciviruses in Beijing, China; *J. Med. Virol.*, 2000, 60, 1, 97-101.
12. Kapikan Z.A., Mary K.E., Robert M.C.: Norwalk group of viruses. În: *Fieldes Virology*; ediția a IV-a, Lippincott-Raven Publishers Philadelphia, 1996, 783-810.
13. McCarthy M., Estes M.K., Hyams K.C.: Norwalk-like virus infection in military forces: epidemic potential, sporadic disease and the future direction of prevention and control efforts; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181 (Suppl.), S387-S391.
14. Nakata S., Homma S., Numata K.K. *et al.*: Members of the family *Caliciviridae* (Norwalk virus and Sapporo virus) are the most prevalent cause of gastroenteritis outbreaks among infants in Japan; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 6, 2029-2032.
15. Oyofo B.A., Soderquist R., Lesmana M. *et al.*: Norwalk-like virus and bacterial pathogens associated with cases of gastroenteritis onboard a U.S. Navy ship; *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1999, 61, 6, 904-908.
16. Parashar U.D., Dow L., Fankhauser R.L. *et al.*: An outbreak of viral gastroenteritis associated with consumption of sandwiches: implications for the control of transmission by food handlers; *Epidem. Infect.*, 1998, 121, 3, 615-621.
17. Russo P.L., Spelman D.W., Harrington G.A. *et al.*: Hospital outbreak of Norwalk-like virus; *Infect. Contr. Hosp. Epidem.*, 1997, 18, 8, 576-579.
18. G.W., Burkhardt W., Baric R.S.: Detection of Norwalk-like virus in shellfish implicated in illness; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181 (Suppl. 2), S360-S366.
19. Smith A.W., Skilling D.E., Cherry N. *et al.*: Calicivirus emergence from ocean reservoirs: zoonotic and interspecies movements; *Emerg. Infect. Dis.*, 1998, 4, 1, 13-20.
20. Talal A.H., Moe C.L., Lima A.A. *et al.*: Seroprevalence and seroincidence of Norwalk-like virus infection among Brazilian infants and children; *J. Med. Virol.*, 2000, 61, 1, 117-124.

Maladia HIV/SIDA

Constantin Ciufecu, Elvira Sînziana Ciufecu

Date generale

Progresele erei pasteuriene şi postpasteuriene („secolul diagnosticului şi secolul terapiei specifice") au „fundamentat" eroarea după care bolile infecţioase sunt pe cale de a fi stăpânite, până la dispariţie (control, eliminare, eradicare), preocuparea de viitor fiind a bolilor cronice, din ce în ce mai epidemice o dată cu creşterea speranţei de viaţă. Subminarea încrederii în posibilităţile societăţii secolului XX a apărut o dată cu emergenţa unei maladii cu evoluţie fatală, devastatoare, HIV/SIDA. Apariţia unui agent patogen necunoscut, capabil de răspândire pandemică, a fost acceptată, impactul socio-biomedical fiind fără precedent, prin deteriorare fizică, psihică, stigmatizare socială, care afectează individul, societatea, viitorul biodemografic al unor comunităţi, asigurarea forţei de muncă, economia etc. Cercetarea, rezultatele, eşecurile au determinat modificări radicale în domeniul biomedicinei şi al epidemiologiei.

Între 1981 şi 1982 s-au descris primele cazuri de SIDA, la homosexuali tineri, drogaţi intravenos, hemofilici, transfuzaţi, copii şi imigranţi. Analiza epidemiologică semnala deja transmiterea sexuală, prin produse de sânge, precum şi cea verticală. Între 1982 şi 1983, virusul este izolat de L. Montagner, în Franţa, şi Robert Gallo, în SUA. Au fost puşi în evidenţă anticorpii specifici, markeri ai infecţiei. S-a reuşit cultivarea continuă a virusului, s-a identificat receptorul major, molecula CD4, a fost descris spectrul clinic al sindromului, s-a identificat virusul simian SIV şi înruditul cu acesta, HIV–2, punându-se bazele tratamentului antiretroviral, iniţial cu AZT, şi a prevenţiei unor oportunişti, cu descrierea diferitelor modele de transmitere, şi a prezenţei quasispeciilor (tulpini cu polimorfism genetic şi tropisme diferite). Au fost puse în evidenţă

monocite-macrofage infectate în sânge, creier, pulmon, identificându-se şi genele structural-reglatorii şi mecanismul replicării. Între 1989 şi 1992, sunt înregistrate succesele mono- şi biterapiei, dar s-a evidenţiat şi apariţia rezistenţei la Zidovudină şi apoi la alte antiretrovirale.

Originea virusului, îndelung discutată, rămâne necunoscută, existând diferite ipoteze, care au pus la îndoială chiar rolul de agent cauzal (HIV) al sindromului de imunodeficienţă dobândită, ipoteză infirmată de argumente ca: apariţia SIDA după semnalarea HIV; izolarea virusului de la bolnavi (100%); relaţia între donorul de sânge cu HIV şi transmiterea la cei transfuzaţi; reducerea drastică a cazurilor de transmitere după *screening*-ul donorilor de sânge; scăderea numărului de celule ţintă, TCD 4, la toţi bolnavii; izolarea virusului simian (SIV), inductor de imunosupresie similară celei produse de virusul uman HIV-2, puternic înrudit cu SIV. Izolarea virusului pune capăt disputei, originea sindromului retroviral fiind unanim recunoscută. Izolarea HIV, pe măsură ce imunodepresia se accentuează, reuşeşte în 99% dintre cazuri. Originea prezumată a virusului pare să fie Africa, ipoteză susţinută de: primul ser HIV seropozitiv, provenit din Africa (1959); o seroprevalenţă între 1955 şi 1965, de sub 1%, cu creşteri dramatice în deceniul care a urmat; manifestarea clinică (SIDA) descrisă mai târziu, comună în zonele geografice cu seroprevalenţă HIV mare. S-a izolat de la un cimpanzeu (Africa Centrală) un virus considerat progenitor HIV-1 şi, în Africa de Vest, HIV-2 înrudit cu SIV. Pare plauzibil deci ca sursa de retrovirusuri să fie reprezentată de primatele din Africa, iar răspândirea în şi intercontinente să fie cauzată de mişcările masive de populaţie. Teoriile după care virusul a fost introdus şi răspândit cu vaccinul polio viu atenuat, preparat pe rinichi de maimuţă sau prin experimente în domeniul malariei (practicarea de transfuzii), sunt contrazise categoric de epidemiologie şi mai convingător de progresele fără precedent ale virologiei moleculare, capabile să testeze ipotezele. Actualmente, genomul viral poate fi secvenţializat rapid, putându-se evidenţia şi urmări difuziunea mutantelor; aceleaşi tehnici ne-au permis să cunoaştem variaţia antigenelor de înveliş (tropism celular, virulenţă, recunoaştere imună) şi mutaţiile reverstranscriptazei corelate cu rezistenţa la agenţii antivirali. Aceste tehnici au permis şi restabilirea paternităţii izolării virusului, probând contaminarea de laborator, în laboratorul lui R. Gallo, cu virusul HIV izolat de Montagner.

Procesul epidemiologic

În cele mai multe zone ale globului, valorile *letalităţii* nu reflectă realitatea, fiind doar estimate pe baza prevalenţei posesorilor de HIV. În zonele geografice mai recent cuprinse în epidemie, cum este Asia, mortalitatea reprezintă un indicator „probabil" al circulaţiei HIV; doar unele investigaţii speciale (bazate pe necropsii, ca în Coasta de Fildeş) pot furniza informaţii mai sigure referitoare la prevalenţă. Dificultăţile cunoaşterii exacte ţin de faptul că raportarea deceselor atribuite HIV rămâne grevată de o gamă largă de boli fatale asociate cu imunodeficienţa stadiilor finale. În cazul grupurilor cu acces limitat la asistenţă (drogaţi), calitatea diagnosticului este pusă sub semnul întrebării, cel real fiind de multe ori mascat de diagnostice ca pneumonie etc., cu ajutorul medicului şi la dorinţa pacientului, care încearcă să evite stigmatizarea socială.

Definirea deceselor prin HIV s-a schimbat, paralel cu schimbarea definiţiilor condiţiilor patologice cu care se manifestă sindromul (în SUA, în 1983, a fost instituit codul „deficienţei imune mediate celular", iar în 1987 a fost reactualizat, o dată cu revizuirea definiţiei SIDA). În SUA, datele sunt colectate în cadrul sistemului de supraveghere SIDA, iniţiată de CDC pe baza unor registre, la nivelul tuturor statelor federaţiei, precum şi prin statistica vitală, care înregistrează toate decesele, indiferent de cauze; analiza acestor date a ajuns la concluzia că realitatea este reflectată între 70 şi 90% dintre cazuri şi doar în 55% la femei.

Datele de morbiditate sunt furnizate de sistemele naţionale de supraveghere, efort la care participă, la recomandarea OMS (mod de abordare inspirat din modelul CDC), majoritatea ţărilor globului (în 1994 peste 100). Deoarece există particularităţi privind complexitatea manifestărilor clinice, infecţia grefată pe boli preexistente (de exemplu, tuberculoza), capacitatea de contaminare profesională a reţelei medicale; datele sunt interpretabile, dar au totuşi valoare în dimensionarea fenomenului. Asocierea foarte strânsă a mortalităţii cu diagnosticul de SIDA furnizează date de care se poate ţine cont în evaluarea morbidităţii. Pretutindeni însă nu poate fi înlăturată eroarea generată de îndoielile referitoare la confidenţialitate, cu repercusiuni sociale discriminatorii, de aici sistemele santinelă, testările şi *screening*-ul serologic anonim al unor grupuri cu risc etc. Istoriceşte, sistemul de raportare a evoluat şi a fost oferit pentru adaptare (CDC, OMS), începând cu 1983, sistem care se baza pe prezenţa unor oportunişti ce evoluau pe un teren imunosupresat, urmată de luarea în considerare, începând cu 1987, a mult mai multor manifestări clinice în condiţiile apariţiei şi utilizării testelor serologice de diagnostic. În 1993, se propune şi se acceptă în SUA, de către toţi cei care aveau această posibilitate, numărătoarea TCD4 şi diagnosticul de boală dacă nivelul era de 200 celule/ml sau mai mic. Diagnosticul bazat pe un marker obiectiv, şi nu pe diagnosticul stadiilor finale, în 1993, în SUA, s-a soldat cu creşterea cu 111% a raportărilor (creşteri spectaculoase mai ales, în rândul femeilor, minorităţilor şi eterosexualilor). S-a aplicat prevederea înregistrării unice, evitându-se raportarea dublă a aceluiaşi caz în stadiul final. Studiile serologice completează când şi unde se realizează sursele de cunoaştere şi se adresează donatorilor de sânge, hemofilicilor, prostituatelor, pacientelor cu boli cu transmitere sexuală, drogaţilor, intravenos, gravidelor etc.

Diagnosticul de laborator. Cultivarea virusului este posibilă, metoda iniţială presupunea pasagii seriale, prin cocultivare cu limfocite din sângele periferic sau din cordonul ombilical, identificarea făcându-se prin detectarea antigenului, microscopie electronică sau prin punerea în evidenţă a reverstranscriptazei, în lichidul de cultură. Constrângerea majoră, reprezentată de faptul că virusul lizează TCD4, a fost depăşită prin utilizarea unei linii celulare rezistente la liză (linia T, provenită de la un pacient cu leucemie), avantajul enorm a fost obţinerea de antigene unificate care au fost utilizate, în primul rând, la ameliorarea diagnosticului serologic. S-a stabilit astfel metoda de cultivare HIV-1, aceeaşi şi pentru HIV-2, şi existenţa a două tipuri de virus, unul cu creştere rapidă şi celălalt cu creştere lentă, capabile să

formeze sau nu sinciţii. Tulpinile cu creştere lentă, care nu formează sinciţii, aparţin, de regulă, celor care iniţiază infecţia şi au tropism pentru TCD4 şi monocite macrofage. Tulpinile cu creştere rapidă sunt formatoare de sinciţii, apar în stadiile finale şi sunt asociate cu progresul rapid al bolii către imunosupresie totală. Cultivarea şi izolarea nu sunt utilizabile curent în practica epidemiologică, fiind costisitoare şi necesitând laboratoare şi personal ultraspecializat. Se pot utiliza în schimb: tehnica PCR (amplificarea ARN-ului viral sau a ADN-ului proviral); LCR (*ligase chain reaction*) şi BCA (*branch chain amplification*). Aceste metode au marele avantaj al detectării rapide, calitativ-cantitative, şi permit aprecierea încărcăturii virale (evaluare bolnavi, progresul bolii). Recent, s-a adoptat metoda care combină amplificarea intracelulară (detectare şi amplificare *in situ*) cu citometria în flux.

Metodele serologice, în schimb, sunt frecvent utilizate în practică, detectând fie antigene, fie anticorpi specifici; acestea au avantajul rapidităţii, uşurinţei de execuţie şi al costului redus. Probele sunt reprezentate de ser, plasmă, sânge integral, lichid cefalorahidian, lichid oral şi urină. Se folosesc ca antigene: lizatul viral total, antigene recombinante, peptide sintetice; combinaţii de antigene HIV-l şi HIV-2, tehnica ELISA (indirectă, competitivă, sandwich-antigen, captură-anticorp), ca şi tehnicile de aglutinare (hematii, latex, gelatină, plastic), de tip dot blot, IF indirectă, W-Blot, RIA şi RIPA. Testele au performanţe şi limite (sensibilitate, specificitate, valoarea predictivă corelată cu prevalenţa etc.), fiind utilizate în *screening* (aglutinare, rapidă, ELISA) sau în confirmare (IF indirectă, WB, RIPA şi LIA). Testele de aglutinare (rapide şi sensibile) au specificitate redusă, necesită martor pentru aglutinarea nespecifică şi probe proaspete. Testele care folosesc antigenul cunoscut, fixat pe un suport solid, sunt rapide, performante, dar scumpe. Testele ELISA, cu lizat total, au sensibilitate şi specificitate mai reduse; cu antigene recombinante, au sensibilitate şi specificitate foarte bune, dar uneori dau rezultate fals pozitive; în cele care folosesc peptidele sintetice, antigenul nefiind mimat perfect (conformaţie sterică şi glicozilarea), scapă variantele virale. Pot apărea reacţii fals pozitive sau fals negative (sensibilitate diferită în funcţie de test, prezenţa seroconversiei). Pentru confirmare, se folosesc testele: imunofluorescenţa indirectă, care rămâne subiectivă la citire, impunând absorbţia serului cu celule neinfectate (dificultate de laborator); Western blot, prin care se evidenţiază complexele antigen-anticorp faţă de proteinele codificate de genele gag, env, pol, cu interpretări după CDC; FDA, Crucea Roşie Americană, OMS (2-3 benzi); RIPA (testul de precipitare radio imună) este scump şi laborios; LIA (*line immunobloting assay*) este rapid, utilizează antigene recombinante, se deosebeşte de WB, deoarece nu utilizează lizatul total, iar antigenele (recombinante/sintetice) nu se dispun după o migrare electroforetică. Algoritmul admis este reprezentat de repetarea testului reactiv urmat de WB, HIV-1, cu rezultat nedeterminat, pozitiv sau negativ, caz în care se efectuează testul imunoenzimatic HIV-2, dacă există un risc identificat. *Strategia recomandată de OMS* prevede: I – testare ELISA/test rapid în cazul donatorilor de sânge şi în sistemul santinelă (prevalenţa sub 10%); II – testare repetată ELISA, cu kituri care se bazează pe principii diferite şi trimitere la Centrul de referinţă dacă rezultatele sunt echivoce (diagnostic nominal la suspectul clinic şi la asimptomatici, dacă prevalenţa este peste 10%, precum şi în cazul sistemului santinelă în regiuni cu o prevalenţă a infecţiei de sub 10%); III – testare repetată ELISA cu kituri care se bazează pe principii diferite, în cazul diagnosticului nominal cu o prevalenţă sub 10%.

Agentul etiologic

HIV şi agenţii înrudiţi fac parte din familia *Retroviridae*, subfamilia *Lentivirine*, ai căror membri induc lent imunosupresie. Sunt retrovirusuri exogene fără capacitate oncogenă. Sunt citolitice, au o variabilitate antigenică înaltă, cu tropism pentru mononucleare şi o capacitate de a infecta şi a se replica în limfocitele T. Se cunosc două virusuri umane HIV-1 şi HIV-2 şi 6 virusuri animale: (FIV; BIV; SIV; EIAV; CAEV; şi Visna-Maedi). Clasificarea are la bază caracterele antigenice/serologice. Pe baza datelor secvenţierii genei *env* (porţiunea V3 hipervariabilă a gp 120), HIV-1 se subîmparte în 10 subtipuri (clade), de la A la J, cu două subgrupuri M (majoră) şi O (secundară, cu un unic subtip HIV-O). Probabil de origine simiană, HIV-2 este divizat în 5 subtipuri (clade) de la A la E. În interiorul fiecărui subtip există variabilitate/diversificare intrasubtipică, cu apariţie de tulpini virale noi. Mai există o clasificare, mai recentă, funcţie de coreceptorul utilizat (3 grupe de tulpini). Există înrudiri filogenetice între HIV-1 şi HIV-2 şi lentivirusurile primatelor (cimpanzeu, maimuţe mangabey, verde africană, mandril şi maimuţele Sykes). Faptul că aceste SIV-uri nu determină boala atestă îndelungatul proces de adaptare.

HIV-1 şi HIV-2 sunt similare ca morfologie şi compoziţie chimică; formă sferică cu dimensiuni de 80-120 nm, înveliş şi proiecţii exterioare (protuberanţe-spiculi). *Nucleocapsida* conţine genomul diploid constituit din două molecule identice de ARN monocatenar, linear, de sens pozitiv. Printre regiunile codificante ale proteinelor structurale citâm: gena *gag* (proteina MA 17: Cap 24; Ncp 9); gena *pol* (protează, reverstranscriptază, ribonuclează, integrază); gena *env* (gp 160 clivabilă în gp 120 şi gp 41 la HIV l şi gp 125 şi gp 36 la HIV 2). Gp 120 este hidrofilă, cu cel puţin 24 situsuri de glicosilare, ceea ce permite mascarea epitopilor de către carbohidraţi şi evitarea recunoaşterii imune. Domeniul variabil *V3* este situs major neutralizant, variaţiile dând naştere la mutanţi care evită neutralizarea, cu rol de ataşare de CD4, determină tropismul celular, induc efect citopatic, răspuns imun; are rol în infectivitate; gp 120 înveleşte virusul, inclusiv proiecţiile exterioare (spiculi). Bucla *V2* conţine epitopi lineari şi conformaţionali implicaţi în inducerea de anticorpi neutralizanţi; gp 160 poate induce răspunsuri autoimune (omologii cu proteine celulare, ca CMH II); gp 41 are rol de ancorare transmembranară, mediază fuziunea învelişului viral cu celula, având şi rol citolitic. Genele *tat*, *rev*, *nef* codifică proteinele timpurii implicate în replicare; genele (*vif*; *vpu*) codifică proteinele tardive, fiind implicate în replicare, iar genele *vp2* HIV-1 şi *vpx* la HIV-2 codifică proteinele accesorii, cu rol în replicare. *Capsida* are o formă cilindrică, tronconică, adăposteşte genomul şi conţine proteinele capsidale (p 24; PNcp 9; P6). Proteinele funcţionale sunt reprezentate de enzimele virale (proteaza,

reverstranscriptaza cu rol de ADN polimerază, ARN dependentă, ADN polimerază, ADN dependentă, ribonuclează) cu rol în diversitatea genetică prin defecțiuni de sinteză, eroare de substituție, schimbări ale cadrului de citire deleții/adiții de nucleotide, în absența unui mecanism de citire şi corecție a transcrierii; se mai adaugă integraza, care integrează ADN-ul proviral cu ADN-ul celular. De notat şi prezența p 24 ca antigen liber, marker de replicare şi prognoză nefavorabilă.

HIV se poate comporta şi ca un superantigen, prin intermediul unui peptid care se leagă simultan de CMH II şi de CD4, determinând activarea specifică a subseturilor TCD4, ceea ce potențează infecția, replicarea şi efectul citopatic.

Rezistența la agenții fizici şi chimici este semnificativă, HIV fiind un virus foarte rezistent; este sensibil la căldura umedă (121°C, 15') şi distrus la 60°C, după 10 ore de expunere sau 100°C (fierbere) în 20'. În lichidul de cultură şi la temperatura camerei, supraviețuieşte 15 zile, şi 11 zile la 37°C. Căldura uscată (180°C, 2 ore) îl inactivează, uscarea pe lamă îi diminuează viabilitatea de 5-12 ori. Înghețul-dezghețul îi scad titrul infectant de 5 ori. La pH 5 sau 10 este inactivat în 10'. Nu este inactivat de UV, dar de aldehida glutarică 2% în 30', de peroxidul de oxigen 6%, de alcoolul etilic 70% şi de iodofori 10%, în câteva minute. Clorul (hipoclorit de Na 5%; cloramina B cu 25% clor activ), în concentrație de 20%, îl inactivează rapid, ca şi sărurile de amoniu cuaternar. Agenții etiotropi în uz, după mecanismul de acțiune, aparțin claselor de: inhibitori nucleosidici ai transcriptazei inverse (Didanosin, Lamivudin, Stavudin, Zalcitabin, Zidovudin, Abacavir, Combivir); inhibitori non nucleozidici ai retrotranscriptazei (Nevirapin, Efavirenz) şi inhibitori ai proteazei (Nedinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Amprenavir, Saquinavir). Eficacitatea acestora este asigurată într-o utilizare cu variate formule de asociere.

Multiplicarea virală presupune ataşarea de receptorul celular principal, molecula CD4 care face parte din complexul de receptori pentru antigen al limfocitului T, la care se adaugă şi receptorii accesorii, alternativi; permisivitatea este deci condiționată şi de prezența unor coreceptori (din familia chemochinelor). Replicarea ARN-ului viral presupune reverstranscrierea şi integrarea, ARN-ul proviral putând rămâne intracelular latent sau integrat şi deci transmisibil descendenților celulei. Există o etapă timpurie (genele *tat*, *rev* şi *nef*) de sintetizare a proteinelor timpurii, urmată de etapa tardivă a sintezei proteinelor. Asamblarea virală are loc imediat sub membrana celulară, eliberarea din celulă efectuându-se prin înmugurire şi detaşarea de celula infectată a virionului complet, infectant matur, celula gazdă fiind lizată. Virusul HIV este politrop (țesuturi limforeticulare, hematopoetice şi nervoase), diferențe există în sensul că replicarea în titruri foarte mari are loc numai în TCD4. Exemple: microglii, astrocite, oligodendrocite, fibroblaste, celule tegumentare Langerhans, Kupffer, fibroblaste pulmonare etc. Doar cimpanzeii pot fi infectați experimental, dezvoltând o infecție unică, persistentă, cu antigenemie şi răspunsuri imune, fără imunodeficiență. Maimuțele *Macaca nemestrina* şi *Cynomolgus*, consecutiv infecției cu HIV-1, nu fac boala clinică. Rezultate similare s-au obținut şi după inocularea maimuțelor *Macaca fascicularis* cu HIV-2.

Patogeneză. Pătrunderea HIV în organism se face la nivelul: a) *mucoaselor urogenitale*, rectale sau orale, prin contact etero- sau homosexual; b) *perinatal*, de la mamă la făt; c) *parenteral*, prin soluții de continuitate a tegumentelor şi mucoaselor, injecții, acupunctură, tatuaje, transfuzii cu sânge integral sau derivate contaminate, transfuzii şi transplanturi de la donatori infectați. Modelul comun este infecția prin mucoase (ano-genitală), țintele celulare inițiale fiind celulele Langerhans din lamina proprie subiacentă acestora. Virusul transmis, în această etapă, este M-tropic, celulele Langerhans exprimând coreceptori CCR5. Sunt infectate mai ales macrofagele în curs de diferențiere, cu susceptibilitate crescută la replicare, şi limfocitele T activate. Infecția limfocitelor TCD4+ favorizează progresia spre ganglionii teritoriali şi țesuturile mai profunde. Intrarea în circuitul sangvin, direct prin transfuzie, oferă condiții maxime de acces la limfocitele CD4+ şi monocitele periferice circulante. *Diseminarea* virusului de la situsul de intrare se face pe cale sangvină, fie ca virioni liberi, fie asociat cu limfocite CD4+ sau monocite, spre întregul sistem limfatic. În câteva zile după infecție, replicarea virusului în ganglioni este masivă, reflectată prin viremie, prezența Ag p 24 în sânge şi scăderea limfocitelor TCD4+. Răspunsul imun survine la interval de câteva săptămâni, manifestat prin creşterea numărului de celule TCD8+ (care se mențin astfel luni, chiar ani) şi apariția anticorpilor seroneutralizanți. Ca urmare, nivelul plasmatic viral scade, iar nivelul limfocitelor TCD4+ revine la normal. Cu toate acestea, HIV rămâne cantonat în sistemul limfoid, reținut în rețeaua celulelor foliculare, dendritice, din centrii germinativi. Aceasta favorizează progresia lentă a infecției, organele limfoide fiind rezervor de virus în faza asimptomatică de boală. Astfel, în celulele ganglionare se detectează ADN viral de 5-10 ori mai mult decât în mononuclearele circulante. Diseminarea virală continuă prin intermediul celulelor foliculare dendritice, care captează complexele Ag-Ac şi infectează celulele T activate în calitate de celule APC. Replicarea virală nu se limitează numai la țesutul limfoid, HIV infectând microgliile, celulele gigante multinucleate şi macrofagele perivasculare din creier, prezența HIV în neuroni fiind deocamdată controversată.

Perioada de infecție latentă, asimptomatică (*starea de purtător de HIV*), se însoţeşte de replicare virală permanentă, cu creşterea încărcăturii virale şi distrugerea permanentă de limfocite TCD4+. Aceasta este echilibrată prin reînnoirea constantă a limfocitelor, de aproximativ 5% în fiecare zi. Trecerea de la forma asimptomatică la forme clinic manifeste se face în interval de 2 ani (5% pacienți) până la 10 ani (50% pacienți). *Factorii care declanşează trecerea de la HIV la SIDA* sunt multipli: 1) stimulare antigenică prin coinfecție cu alte virusuri (herpes, v. citomegalic, v. Epstein Barr, HV-6, VHB); 2) factori genetici, respectiv apartenență la grupul Ag HLA II, DR I (evoluție mai rapidă la pacienții din această categorie); 3) apariția în organismul gazdă de variante virale mai virulente şi cu capacitate distructivă mare pentru limfocitele TCD4+; acestea ar rezulta din tulpini cu citopatogenitate redusă, care, în condițiile unor cicluri multiple replicative şi în condițiile unor răspunsuri imune deficiente, suferă mutații şi scapă de sub supravegherea imunologică. 4) statusul nutrițional

deficitar, stresul şi stilul de viaţă ale pacientului pot influenţa evoluţia bolii.

Mecanismele patogenetice care conduc spre SIDA sunt: ***A) Elementul principal*** **îl constituie distrugerea şi depleţia limfocitului TCD4+ cu funcţii multiple** (activarea macrofagelor, inducerea de activităţi T citotoxice şi T supresoare, activarea limfocitelor B, secreţie de citokine); efectul citopatic ar fi rezultatul: 1) acţiunii directe virale, prin acumulare de ADN viral integrat, sinteză masivă de ARN viral şi de ARN celular anormal, creşterea permeabilităţii membranei celulare prin înmugurirea virală şi inducerea de sinciţii ce evoluează spre liză rapidă; 2) acţiunii indirecte prin mecanisme: a) *de tip autoimun* – gp 120 ca şi gp 41, conţin secvenţe peptidice omoloage cu CMH II, care, prin autoactivarea CTL, declanşează răspunsuri umorale autologe şi răspunsuri citotoxice care lizează limfocite TCD4+ neinfectate; b) *apoptoza s-a* observat *in vitro*, în infecţia cu HIV, apoptoza celulelor limfoblastoide sau a mononuclearelor periferice; apoptoza poate rezulta *in vivo*, urmare a concentraţiilor mari de autoanticorpi sau prin activarea limfocitului T, când macrofagul prezentator de Ag este infectat; proteina *tat* este inductoare de apoptoză; c) HIV se comportă ca *supraantigen*, aceasta conducând la deleţia subseturilor T purtătoare de lanţuri Vβ; d) prin mecanisme imune de tip ADCC, care previn diseminarea HIV cu celule infectate; ***B) Inducerea de anomalii funcţionale la limfocitele TCD4+*** care se manifestă prin: a) scăderea expresiei CD4 (inhibarea sintezei CD4 sau complexarea gp 120 cu CD4) şi a răspunsurilor proliferative faţă de diverse Ag (*Candida albicans*); alterarea interacţiunilor CD4-CMH II, necesare răspunsurilor specifice faţă de Ag; b) alterări ale memoriei imune prin infectarea preferenţială *in vivo* şi *in vitro* a celulelor T ce exprimă CD 26 (subpopulaţie de limfocite TCD4+ de memorie); c) suprimarea producerii IL-2, care afectează numărul şi activitatea CD8+; d) inducerea semnalelor de activare a limfocitelor TCD4+ prin complexul gp 120 CD4; e) scăderea expresiei TCR pe limfocitele T prin interacţiunea gp 120 CD4; ***C) Inducerea de anomalii funcţionale la alte tipuri de celule.*** 1) Macrofagele şi monocitele, urmare a infecţiei cu HIV, sunt deficitare în declanşarea sintezelor de IFN, în funcţiile chemotactice şi în răspunsurile efectoare de tip ADCC. 2) Limfocitele B sunt refractare la semnalele de activare T independente; se constată o creştere a numărului de celule ce secretă Ac. O dată cu progresia bolii, numărul celulelor B scade; ***D) Infecţia precursorilor celulari hematopoietici*** medulari conduce la supresia hematopoiezei, observată cu trombocitopenie, granulocitopenie, anemie şi pancitopenie. Totodată, infecţia precursorilor T, de origine timică, se manifestă prin absenţa creşterii şi diferenţierii limfocitelor T infectate cu HIV; ***E) Dezechilibre în producţie de citokine***, astfel: a) hiperactivarea compartimentului monocite/macrofage cu hiperproducere de IL-1, IL-6 şi TNF, sub influenţa transactivatoare a proteinei *tat*; b) hiperproducere de proteine antiinflamatoare, IL-1 şi IL-10, care inhibă monochinele inflamatorii IL-12; de asemenea, expresia IL-8 cu rol antiinflamator este crescută *in vitro* în celulele infectate cu HIV-1; c) producere scăzută de IL-12; d) o dată cu progresia bolii se constată scăderea IL-2 şi a IFN şi creşterea sintezelor de IL-4 şi IL-10; acestea conduc la o hiperreactivare cronică a sistemului imun în contrast cu deficienţele funcţiilor limfocitare; simultan, se produce o activare policlonală, dar şi răspuns anormal faţă de Ag; e) mecanismele asociate cu infecţia sistemului nervos sunt incomplet cunoscute; este probabil ca efectului distructiv direct prin infecţie şi indirect prin mecanisme imune asupra microgliilor care exprimă coreceptori CCR3 şi CCR5 să i se adauge inducerea de citokine cu efect toxic şi distructiv asupra celulei nervoase; astrocitele, consecutiv infecţiei cu HIV, induc sinteza de TNF, limfotoxine, IL-10, IL-6, TNF, microgliile IL-10, TNF, iar limfocitele T, TNF, expresia tuturor acestora determinând disfuncţii grave cerebrale; proteinele virale gp 120, gp 41 şi *tat* sintetizate la niveluri crescute sunt toxice pentru celula nervoasă şi competitive cu factori neurotrofici ca neuroleukinele; gp 120 are efect neurotoxic; lezarea oligodendrocitelor conduce la distrugeri mielinice şi mielopatie vacuolară. În ansamblu, progresia infecţiei HIV către SIDA exprimă anularea treptată a tuturor capacităţilor de apărare a sistemului imun.

Histopatologie. Ganglionii limfatici sunt hipertrofiaţi, prezintă hiperplazie foliculară şi proliferare a endoteliilor chiar din perioada asimptomatică. Microscopia electronică evidenţiază prezenţa virionilor. Paralel cu progresia bolii, centrii germinativi se atrofiază şi se constată depleţia marcată a limfocitelor. Urmează involuţia ganglionilor cu fibroză. Infecţia HIV induce astfel nu numai distrugerea celulelor TCD4+, ci şi a organelor limfoide. *Afectarea creierului* se manifestă prin atrofie corticală de diverse grade, leziuni ale structurilor cerebrale profunde şi ale talamusului. Se constată dilataţia ventriculilor, demielinizare periventriculară şi în substanţa albă. Diseminate în tot creierul, se observă focare de astrocitoză, manşoane de proliferare celulară perivasculară, noduli de proliferare glială şi celule gigante multinucleate. În celulele infectate s-au detectat particule virale, ARN viral şi antigene specifice.

Semne clinice de recunoaştere

Expresia clinică a modificărilor patogenetice a fost sistematizată, astfel încât supravegherea bolnavului, aplicarea tratamentului şi urmărirea epidemiologică să se facă într-un cadru unitar. Clasificarea internaţională a infecţiei HIV-SIDA (*CDC*, *MMWR*, 1993, *Bull. Epidemiologique Hebdomadaire*, 1993), în scopul de a caracteriza definiţia de caz, separă trei categorii clinice (pentru adulţi şi adolescenţi ≥ 13 ani), în raport cu fazele succesive ale bolii.

I. Categoria A.

Infecţia primară acută. *Perioada de incubaţie* este de la câteva zile la 3 luni. Debutul poate fi complet asimptomatic sau de tip infecţios nespecific (sindrom retroviral). În general, la 50-70% pacienţi se constată febră, oboseală, artralgii şi mialgii, faringită, erupţii maculo-papulare, redoarea cefei, limfadenopatie generalizată sau sindrom mononucleozic cu sau fără alte manifestări. Rar se pot observa mielo- sau encefalopatii. Perioada acută nu durează mai mult de 2-3 săptămâni, remisiunea fiind completă. *Primoinfecţia* se caracterizează prin replicare virală intensă şi încărcătură mare de virus circulant. În prima săptămână de boală, încărcătura virală atinge 10.000 cópii de provirus/10 mononucleare periferice, nivelul scăzând în următoarele

3 săptămâni. HIV se poate izola din mononuclearele circulante periferice şi din LCR, în cazurile de sindrom meningeal. Ag p 24 este identificat în plasmă doar câteva săptămâni. În această fază, răspunsurile imune sunt prompte, controlând infecţia. Ac. de tip IgM sunt detectaţi după 3-5 zile, ating maximum la 2-3 săptămâni şi dispar în 2-3 luni. Ac. IgG neutralizanţi apar la intervale de o săptămână, cu concentraţii mari la 3-4 luni, persistă îndelungat.

Infecţia asimptomatică (starea de purtător sănătos cronic). Perioada de latenţă clinică ce urmează fazei acute se poate prelungi până la aproximativ 10 ani, în absenţa tratamentului. Infecţia este recunoscută în primul rând prin examenele de laborator, care demonstrează scăderea limfocitelor TCD4+ şi inversia raportului celule TCD4 helper/TCD8 supresoare, ca şi prezenţa sero-conversiei. La unii pacienţi asimptomatici se poate observa o limfadenopatie generalizată persistentă. Ganglionii au dimensiuni > l cm, cu localizare preferenţială în zonele cervicale posterioare. Chiar dacă, din punct de vedere clinic, bolnavul nu acuză disconfort, infecţia HIV progresează, încărcătura virală se amplifică, iar deficienţele imune se accentuează.

II. Categoria B. Infecţia simptomatică. Simptomele iniţiale curente au caracter relativ minor: febră, transpiraţii nocturne, tulburări gastrointestinale, slăbire. Acestora încep să li se adauge simptome cu severitate crescută şi înrăutăţirea unor markeri de laborator, respectiv scăderea numărului de celule TCD4+, la 200-500/mm.

III. Categoria C. SIDA stabilizată. Corespunde stadiului de SIDA instalată, iar clinic se înregistrează: 1) *febră persistentă* cu scădere în greutate fără cauze aparente (~10% pacienţi); 2) *apariţia infecţiilor* oportuniste cu agenţi bacterieni, virali sau parazitari, care, la gazde normale, nu determină îmbolnăviri sau determină forme de boală controlabile; manifestările oportuniste apar când limfocitele TCD4+ scad sub 200 mm; unele dintre acestea se asociază infecţiei HIV în fazele timpurii de boală, ca herpesul sau candidoza orală; infecţiile cu *M. tuberculosis* şi emergenţa de tulpini rezistente sau *M. avium* (forme diseminate grave) sunt frecvente şi înrăutăţesc evoluţia bolii; micozele, ca histoplasmoza, coccidiomicoza, au, de asemenea, impact negativ. Pneumonia cu *P. carinii* se rezolvă mai uşor prin chimioprofilaxie (trimetoprim-sulfametoxazol); 3) *neoplaziile* de tipul sarcomului Kaposi, leukoplakia cu celule păroase survin devreme, fiind uneori primul indicator de infecţie HIV; alte tipuri de neoplazie, ca limfoamele non-Hodkiniene, cancerul cervical etc., sunt consecvente scăderii supravegherii imune, dar probabil şi activării unor oncogene; 4) *tulburări neurologice*, ca manifestări târzii ce debutează cu deficite de concentrare, cognitive şi de memorie, disfuncţii motorii, incontinenţă sau agitaţie psihomotorie; forma gravă de manifestare a encefalopatiei HIV este demenţa asociată cu SIDA „ADC" (AIDS demenţia complex).

Imunosupresia severă şi intensificarea replicării virale sunt atestate de markeri care ilustrează gravitatea şi progresia bolii: a) *markeri ai răspunsului imun celular*: scăderea numărului total de limfocite (normal 1200-3500/mm); scăderea numărului de limfocite TCD4+ (normal 500-1500/mm); reducerea numărului de limfocite TCD8+ activate; scăderea răspunsurilor faţă de Ag. virale a limfocitelor T CD8+; inversarea raportului T4/T8 (normal 1/2); diminuarea reacţiilor de tip hipersensibilitate întârziată (anergie); anemie şi trombocitopenie. b) *markeri serologici* care includ: Ag.anti-p 24 detectat în ser în faza acută a bolii, în urma replicării masive virale; dispare în faza asimptomatică şi reapare în faza tardivă, element de prognostic sever al infecţiei; Ac. p 24 şi p 17, detectaţi după trecerea în faza asimptomatică, prezintă o dată cu evoluţia spre SIDA niveluri din ce în ce mai scăzute; creşterea nivelului viremiei şi de 2 microglobulină (normal în ser $\leq 2,4$ mgr/l la adulţi şi $< 4,5$ mgr/l la copil) – 2 microglobulina apare pe suprafaţa celulelor nucleate consecutiv activării nucleare; creşteri > 7 mgr/l confirmă trecerea la stadiul de SIDA; niveluri crescute de neopterină, metabolit de guanozin-trifosfat în urma stimulării macrofagelor de IFN (normal în ser < 25 mmoli/l; nivelul crescut semnificativ indică activare imună; concentraţii crescute de receptor solubil TNF şi receptor solubil IL-2 şi de IgA şi IgE. c) *markerii virali* sunt reprezentaţi de: conversia fenotipului viral de la NSI la SI, însoţită de creşterea virulenţei şi exprimată prin citopatogenitate crescută; diversificarea tropismului celular, creşterea cineticii de replicare; abilităţi noi de scăpare de supraveghere imună, rezistenţă la anticorpi neutralizanţi. Pentru simplificarea sistemului de încadrare şi, în consecinţă, de supraveghere a bolnavilor, CDC a revizuit definiţia cazului de boală SIDA şi sistemul de clasificare la adulţi şi adolescenţi. Astfel, au fost incluse ca fiind bolnave cu SIDA persoanele infectate HIV care au limfocite TCD4+ < 200/mm sau limfocite TCD4+ < 14 din totalul de limfocite, ca marker principal de imunosupresie. Au fost incluse în plus la infecţiile cu rol de agravare a SIDA categoriile de îmbolnăviri clinice: tuberculoza pulmonară, pneumonia recurentă şi cancerul cervical invaziv.

Evoluţia infecţiei HIV este constant letală, durata medie a bolii fiind de 10 ani, cu extreme în variaţia de supravieţuire între pacienţi. Într-un studiu efectuat la San Francisco, s-a constatat că unii dintre indivizii infectaţi cu HIV şi monitorizaţi (aproximativ 20%) au rămas asimptomatici peste 10 ani, iar 12% au prezentat valori ale limfocitelor TCD4+ la cote normale. Următoarele elemente ar contribui la aceasta: 1) răspunsuri antivirale puternice de tip celular CD68+; 2) infecţia cu tulpini HIV mai puţin virulente; 3) încărcătura virală plasmatică redusă; 4) prezenţa de anticorpi neutralizanţi antivirali eficienţi, în absenţa celor care potenţează infecţia.

Aspecte clinice ale infecţiei HIV la copil

Infecţia cu HIV la copii se transmite de la mama seropozitivă congenital, *in utero*, în cursul naşterii sau prin alăptare, mai puţin (în prezent) prin transfuzii de sânge sau derivate contaminate. Simptomatologia infecţiei HIV diferă de aceea a adultului prin: absenţa simptomelor de tip primoinfecţie (sindrom acut), majoritatea copiilor născuţi din mame seropozitive fiind asimptomatici la naştere; în cursul primului an de viaţă, de la vârsta de 6-10 luni; în cazul transmiterii HIV prin transfuzie, incubaţia este mai lungă; pentru o perioadă de aproximativ 18 luni, simptomatologia caracteristică

este candidoza orală, hepatosplenomegalia, parotidita, pneumonia limfoidă interstițială; SIDA manifestă se raportează sub vârsta de 24 luni, cu interesare practic a tuturor organelor: 50-90% dintre copii prezintă anomalii ale sistemului nervos, întârziere mentală, encefalopatie, neuropatii periferice, microcefalie, atrofie cerebrală; acțiunea directă virală s-a demonstrat prin izolarea virusului din LCR, prezența genomului HIV în țesutul cerebral, sinteză intratecală de anticorpi specifici; *Cardiomiopatia* și pericardita sunt complicații caracteristice copiilor; complicațiile renale (sindrom nefrotic, nefrita acută etc.), precum și cele gastro-intestinale (anorexie, casexie, enterită), tegumentare, cu exantem de tip divers, seboree sau pulmonare, manifestate prin pneumonie interstițială cu limfocite sau pneumonie cu *P. carinii* alcătuiesc un tablou complex la care se pot adăuga neoplaziile de tip limfomatos, sarcomul Kaposi etc. Markerii de laborator ai infecției sunt: 1) *depleția limfocitelor TCD4+*, cu creșterea numărului de limfocite TCD8+, cu inversarea raportului CD4+/CD8+; corelarea dintre numărul de TCD4+ cu severitatea bolii, mai puțin evidentă decât la adult; 2) *hipergamaglobulinemie, IgG sau IgA* element de diagnostic pentru copii născuți din mame seropozitive; 3) *alterări ale răspunsurilor imune de tip celular*.

Imunitatea indusă de HIV. Organismul reacționează față de infecția HIV, chiar dacă evoluția finală este exitus-ul. Intensitatea și precocitatea răspunsurilor vor influența însă durata supraviețuirii. *Răspunsul umoral* este în general lent, apărând la 16 luni după primoinfecție, perioadă în care anticorpii sunt nedetectabili, ce a fost denumită „fereastră imunologică". În majoritatea situațiilor, urmare a perioadei inițiale de viremie înaltă și nivelului crescut de Ag p24, aproximativ la 10-21 zile de la debut, se produce seroconversia asociată sindromului retroviral acut. Primii detectați sunt Ac. IgM care ating nivelul maxim la 2-5 săptămâni, dar dispar după aproximativ 3 luni, iar la scurt interval după aceea apar Ac. IgG. Investigați cu Western blot, aceștia sunt dirijați, în ordinea apariției, întâi față de gp 160 și p 24 și apoi față de gp 120 și gp 41. Ac. față de gp 160 și gp 41 persistă întreaga viață. Ac. gp 24 sunt markeri importanți de progresie a bolii, deoarece în ultimele stadii ale acesteia tind să dispară.

Protecția de tip umoral este atribuită anticorpilor seroneutralizanți, iar ținta principală a acestora este reprezentată de structurile virale codificate de gena *env*: gp 160, gp 120 (epitopii localizați în bucla V3; domeniul CD4, bucla V2 și gp 41, precum și foarte probabil proteina MA p 17). În încercarea de a aprofunda aspectele corelate cu seroneutralizarea, s-au selecționat anticorpii monoclonali, capabili să neutralizeze izolate primare. Trei din aceste preparate IgG, Glbl2, 2Gl2 și 2F5 au fost capabile să neutralizeze mai mult de jumătate dintre izolatele cladei/subtipului B. Glbl2 și 2Gl2 inhibă interacțiunea CCR5/gp 120 și determină reacții încrucișate cu celelalte clade (mai puțin subtipurile R și F). Anticorpii monoclonali 2F5 acționează prin inducerea de modificări conformaționale ale gp 41 și demonstrează reacții încrucișate extinse cu alte clade. În general, subtipurile de ac. neutralizanți nu se suprapun subtipurilor genetice, unele dintre acestea au activitate largă, neutralizantă, de tip încrucișat, iar unele slabă. În același context, unele tipuri sunt susceptibile la neutralizare altele rezistente. Implicarea Ac. neutralizanți în stoparea progresiei bolii trebuie evaluată funcție de următoarele observații: 1) activitatea neutralizantă față de tulpina omoloagă la diverși pacienți este relativ moderată, titrurile observate situându-se între 1/10 și 1/100; nu s-a dovedit însă o corelare directă între Ac. seroneutralizanți și încărcătura virală; 2) în modelele experimentale animale (cimpanzei), protecția pasivă cu Ac. neutralizanți față de inocularea cu HIV-1 este eficace numai dacă titrurile sunt foarte înalte și intervalul dintre administrarea Ac. și inocularea cu virus foarte mic; 3) apariția mutanților „scăpați" de supravegherea imunologică, ceea ce face imposibilă neutralizarea acestora; 4) distrugerea structurii centrilor limfatici germinativi ce are ca rezultat producerea de Ac. cu eficacitate mică față de Ag; 5) o dată cu evoluția bolii, Ac. neutralizanți tind să fie înlocuiți de Ac. potențatori ai infecției. Între HIV-1 și HIV-2, există răspunsuri seroneutralizante încrucișate, unele seruri de la indivizi infectați cu HIV-2 neutralizând HIV-1.

Anticorpi potențatori ai infecției („antibody dependent enhancement" – ADE), cu activitate opusă protecției imune, facilitează intrarea virusului în celulă spre deosebire de Ac. neutralizanți care, prin atașare de gp 120 și îndepărtarea acesteia, inactivează virusul. Anticorpii potențatori, consecutiv legării de gp 120, induc modificări conformaționale care favorizează fuziunea și intrarea în celulă. Mecanismele de potențare vizează pătrunderea în celulă via receptori FC sau receptori pentru complement C. În cazul receptorilor FC, responsabili sunt FC-Rl, cu afinitate mare pentru IgG. Implicarea receptorilor FC necesită însă interacțiunea CD4 – glicoproteină virală. Un aspect important este acela că o serie de epitopi ai gp 120 și gp 41 sunt implicați în acest proces de potențare. De asemenea, s-au preparat Ac. monoclonali capabili să potențeze infecția și s-a observat că anumite seturi de Ac. monoclonali (de origine umană și murină) au activitate de neutralizare pentru unele tulpini virale, dar de potențare pentru altele. Semnificația biologică a ADE și corelarea cu imunopatologia infecției HIV continuă să fie investigată. *Citotoxicitatea celulară mediată de anticorpi* este indusă de anticorpii dirijați față de epitopi ai gp 120 și gp 41. Celulele infectate îmbrăcate în complexe Ag.-Ac. sunt recunoscute de celule NK și distruse. O dată cu progresia bolii, titrurile Ac. implicați în acest proces descresc. *Răspunsul mediat celular.* Asemenea majorității infecțiilor cauzate de virusuri, răspunsul mediat celular de tip T, anti-HIV, este de importanță majoră. Contribuția activă prezintă următoarele elemente: limfocitele T citotoxice CD8+ (CTL-CD8+) au rolul de a distruge celulele infectate cu virusuri prin mecanisme citotoxice, restricționate de CMH I și care necesită contact direct între celule. Răspunsul este dirijat față de Ag proteinelor *env*, *gag*, *pol* și *tat*. Controlul infecției de către limfocitele CD8+ este atestat de: activitatea intensă, în faza inițială a infecției; studiile efectuate (Universitatea din Alabama – SUA) la unii pacienți cu sindrom retroviral acut au relevat: a) răspunsuri CTL-CD8+ rapide, generate de la debutul simptomelor și dirijate dominant față de gp 160; viremia și antigenemia p 24 au fost stopate după un interval de aproximativ 3 săptămâni, controlul acestora menținându-se mai mult de 1 an; b) la alți pacienți cu răspunsuri CTL-CD8+ slabe sau nedetectabile, viremia s-a prelungit până la 217 zile, fără eliminarea p 24. S-a mai constatat că indivizii cu perioade lungi

asimptomatice demonstrează răspunsuri eficiente de tip CTL-CD8+; persoanele expuse masiv la infecţie şi care rămân indemne prezintă răspunsuri CTL-CD8+ eficace; experimental, limfocitele CTL-CD8+ inhibă replicarea HIV *in vitro*; răspunsurile CTL–CD8+ au un spectru larg, încrucişat între cladele B, A, C şi G, probabil datorită existenţei unor epitopi conservaţi. Protecţia faţă de infecţia HIV a limfocitelor TCD8+ se realizează şi printr-o activitate de suprimare a replicării HIV, prin mecanisme necitolitice. Aceasta a fost observată la pacienţi asimptomatici, ale căror mononucleare periferice cultivate *in vitro* nu eliberau virus, îndepărtarea limfocitelor CD8+ determinând producerea crescută de HIV; activitatea supresoare antivirală, necitotoxică, a fost observată şi la modele animale în infecţii cu SIV sau la cimpanzei cu HIV experimental; activitatea supresoare variază de la individ la individ şi se observă numai cu celulele infectate natural; prezentă la subiecţi infectaţi asimptomatici, dispare o dată cu debutul bolii clinice. Mecanismele supresiei replicării HIV de către CTL CD8+ nu sunt cunoscute. Se admite intervenţia unui factor diferit de citokinele cunoscute, care acţionează înainte sau în timpul transcrierii ARN. Boala progresează în prezenţa unor răspunsuri CTL active. În fazele finale, se observă însă şi scăderea celulelor TCD8+. Evoluţia negativă ar fi o urmare a descreşterii numărului de precursori şi deficienţelor în recunoaşterea antigenelor. Funcţiile limfocitelor TCD4+ încep să scadă chiar din fazele incipiente ale bolii, deoarece se produce o discordanţă în activitatea subseturilor TH 1 (secreţia IL-2 şi IFN) şi TH2 (secreţia IL-4, IL-6 şi IL-10); răspunsurile de tip TH 1 predomină la pacienţii asimptomatici, favorizând inducerea de răspunsuri celulare imune protectoare; creşterea reactivităţii subsetului TH2 care, prin producere de IL-4 şi IL-6, determină activarea celulelor B şi hipergamaglobulinemia la bolnavii SIDA; subsetul TH2 prin secreţie de IL-10 inhibă activitatea TH10 secretoare de IL-2 cu funcţii *helper* pentru activitatea citotoxică CD8+; disfuncţiile în activitatea limfocitelor TCD4+ conduc la proliferarea policlonală şi hipergamaglobulinemie; aceasta este amplificată şi de proteina *tat* inductoare a unor sinteze crescute de IL-6 şi TNF. Celulele NK recunosc şi distrug celulele infectate cu HIV, independent de CMH, au rol în ADCC, iar o dată cu progresia bolii, se observă şi scăderea numărului de NK.

Procesul epidemiologic

În primii ani de diseminare a HIV, OMS a recunoscut existenţa a trei modele de răspândire, funcţie de data apariţiei, gradul de răspândire, caracteristici sociale, comportamentale şi stil de viaţă. Un *prim model* este reprezentat de Europa de Vest, Australia, Africa de Sud, în care răspândirea extensivă a avut loc la finele deceniului opt şi începutul deceniului nouă; a predominat transmiterea homo-bisexuală (raportul bărbaţi/femei – 10/1), parenterală numai în rândul drogaţilor, transmiterea eterosexuală şi verticală fiind redusă; seroprevalenţa se situa sub 1% în populaţia generală şi peste 50% la grupul de risc. *Al doilea model* cuprinde o zonă în care virusul s-a răspândit extensiv la finele anilor '70, începutul anilor '80 şi cuprindea Africa şi zona Caraibelor, cu transmitere predominant eterosexuală, raport B/F de 1/1, parenterală şi verticală, seroprevalenţa fiind peste 1%, cu până la 15% în urban. *Cel de al treilea model* cuprinde Orientul Mijlociu, Europa de Est, Asia etc., cu răspândire după 1980, cu seroprevalenţă foarte mică în populaţia generală şi la donatorii de sânge (1 caz la câteva mii), zonă neinvestigată la momentul oportun pentru a cunoaşte căile de transmitere şi sursele primare. Au existat şi se menţin, din punct de vedere epidemiologic, deosebiri geografice. Încă din deceniul nouă, la începutul pandemiei existau particularităţi precum cele din SUA, unde transmiterea era de 65% la homosexuali, 30% la drogaţi i.v. şi 3% la transfuzaţi. În Canada şi Caraibe, 100% la homosexuali, iar în Spania şi Italia, 62-66% prin drogare i.v. Actualmente se pot sublinia mai degrabă deosebirile existente între zonele în curs de dezvoltare şi cele dezvoltate. În zonele în curs de dezvoltare, cazurile de SIDA cumulate au fost apreciate la 71% în Africa, 9% în America, 13% pentru SUA, 5% pentru Europa şi 1% pentru Asia. În general, în zonele geografice, s-a remarcat, la început, o prevalenţă redusă a virusului în populaţie, urmată fie de o creştere explozivă, fie, mai frecvent, de una insidioasă. Dacă media duratei între infecţie şi manifestarea clinică este de 8-10 ani, în zonele dezvoltate, circulaţia virusului a fost extensivă, înainte ca să se înregistreze creşterea incidenţei SIDA. De multe ori, transmiterea are loc la nivelul unui grup cu risc şi se răspândeşte în afara lui prin comportament, stil de viaţă şi deplasări ale populaţiei.

Transmiterea intra- şi intercontinentală a avut loc prin grupurile de homosexuali (Caraibe – SUA), pe calea rutelor comerciale, căi rutiere, prostituate (Africa), după care intervine transmiterea sexuală parenterală, verticală, prin migrarea mâinii de lucru etc. Incidenţa şi prevalenţa HIV/SIDA depind de vârstă, cu afectare maximă la grupurile 20-40 ani, sex (mai ales la bărbaţi), rasă, zonă geografică, grup cu risc. Rezultatele unui studiu în SUA atestă o seroprevalenţă mediană, în ordine descrescătoare, la: tuberculoşi în tratament – 5,9%; narcomani – 3,9%; prizonieri – 0,8%; internaţi cu diverse diagnostice – 0,7%; asistenţă prenatală, avorturi, planificare familială – 0,2%, etc. Distribuţia în funcţie de rasă a evidenţiat o afectare pentru: bărbaţii negri, de 0,37%; hispanici – 0,18%; albi – 0,05%; femei negrese – 0,14% şi hispanice – 0,09%. În general, se tinde spre o egalizare, totuşi bărbaţii au înregistrat valori de prevalenţă de 0,04%, iar femeile 0,01%. În SUA, 1,2 milioane de recruţi au fost testaţi serologic cu rezultate pentru HIV de 1,5 până la 10,1%, diferenţele fiind explicate prin regiunea de unde proveneau. Un alt exemplu de cunoaştere a prevalenţei este cel în care s-a utilizat serul nou-născuţilor cu ocazia unui studiu de depistare a erorilor metabolice, prevalenţa fiind între 0% şi 0,6% în statele din nord-est. Narcomanii pe cale i.v. au avut şi continuă să aibă prevalenţe mari, fiind singurul grup cu risc printre cele mai expuse care nu a răspuns pozitiv la măsurile de prevenţie cum au făcut-o cele de homo- şi bisexuali. Variaţiile prevalenţei sunt mai mari decât în cazul homosexualilor, de la o mediană de 3,9% la peste 50% în SUA (New York, Boston, Baltimore, Chicago, Atlanta), Italia, Spania, Elveţia etc.

Sursele de HIV cele mai importante care contribuie la difuzarea predominant eterosexuală sunt reprezentate de prostituate şi narcomanii i.v. Testarea femeilor fertile, din categoria celor cu boli transmise sexual, reprezintă un indicator al transmiterii eterosexuale în populaţia generală. Incidenţa infecţiei este şi mai dificil

Tabelul I
Numărul de copii şi adulţi infectaţi cu HIV, la finele anului 2000, pe regiuni (după OMS)

Africa Subsahariană	25,3 milioane
Asia de Sud şi Sud-est	5,8 milioane
America Latină	1,4 milioane
America de Nord	920.000
Europa de Est şi Asia Centrală	700.000
Asia de Est şi regiunea Pacificului	640.000
Europa de Vest	540.000
Africa de Nord şi Orientul Mijlociu	400.000
Regiunea Caraibelor	390.000
Australia şi Noua Zeelandă	15.000
TOTAL	**36,1 milioane**

Tabelul II
Cazuri SIDA raportate după calea de transmitere (după OMS)

Zona geografică	Eterosexuală	Homo/ bisexuală	Droguri administrate i.v.	Sânge şi derivate	Perinatal	Altele
Africa Subsahariană	91%	0%	0%	1%	8%	0%
Americi	64%	22%	6%	1%	5%	2%
Asia	69%	11%	16%	1%	2%	1%
Ţările industrializate	33%	37%	27%	2%	2%	0%
Europa de Est	29%	27%	35%	1%	2%	6%
Africa de Nord şi Orientul Mijlociu	65%	10%	12%	10%	2%	0%
Oceania	48%	41%	4%	1%	7%	0%

de cunoscut, altfel decât prin studii de tip santinelă, de durată, ceea ce poate aprecia şi tendinţele. Se estimează că incidenţa infecţiei este mare în Africa Subsahariană, Madagascar, Caraibe, Oceania, urmată de Mediterana de sud-est, Asia de nord-est şi de sud-est. Supravegherea epidemiologică a SIDA este un indicator folositor, cu o importanţă limitată de marile variaţii de raportare dintre ţări şi de lunga perioadă de latenţă între HIV şi SIDA. Cele mai multe cazuri la adulţi şi copii (67% respectiv 90%) provin din Africa Subsahariană. Rata cazurilor cumulate de SIDA la $^0/_{0000}$ atinge cifra de 22; 51; 84 în Uganda, Malawi, Congo; de 105,7 în Bahamas şi de 6-8 în Europa. Riscul de infecţie după un unic contact cu un partener infectat sau o unică expunere se prezintă astfel: transmitere eterosexuală B-F = 0,001-0,189 cu statusul partenerilor necunoscuţi F-B = 0,008-0,082; transmitere eterosexuală B-F = 0, 01-0,12; homosexuali 0,1; transfuzie 0,6-0,72; înţepături 0,0046-0,009; în laboratoare 0,0048-0,023; perinatal 0,12-0,30. Infecţia cu HIV are acum o distribuţie universală, constituind o veritabilă pandemie. Nu există zonă geografică care să nu fie afectată, deşi valorile de incidenţă şi prevalenţă sunt diferite. Africa Subsahariană este zona cea mai afectată, cu 18,5 milioane infectaţi, cu 5 milioane de decese SIDA. Există însă zone cu focare în care numărul infectaţilor se ridică la peste 10% din populaţia generală. La finele anului 2000 s-au înregistrat, pe glob, 36,1 milioane adulţi şi copii infectaţi. S-au infectat, în anul 2000, 5,3 milioane persoane, inclusiv 600.000 copii sub vârsta de 15 ani. S-a înregistrat un raport bărbaţi/femei de 1/1; 18,2 milioane de bărbaţi infectaţi cu vârsta între 15 şi 49 ani; la finele anului 2000, numărul deceselor, cumulativ, se ridică la 21,8 milioane, cu 3 milioane numai în anul 2000 (Tabelul I, II).

La finele anului 2000, România înregistra cumulativ 6.089 cazuri, reprezentând 0,26% din numărul total global.

Manifestările clinice pot diferi după zone geografice, asocierea *P. carinii* şi complexul *Mycobacterium avium* predomină în Europa şi SUA, *Mycobacterium tuberculosis*, fiind mai frecvent asociat bolnavilor cu SIDA în ţările în curs de dezvoltare. Grupurile prioritar expuse sunt prostituatele, urmate la mare distanţă de lucrătorii medico-sanitari, din laboratoare de diagnostic şi de producţie a reactivilor. Factorii socioeconomici asociaţi de regulă cu marginalizarea, sărăcia şi promiscuitatea au o influenţă favorizantă.

În România, la 30.06.2001, se înregistrau, cumulativ, 7.770 cazuri, cu 2.486 decese şi cu peste 250 cazuri în judeţele Bacău, Botoşani, Bucureşti (845), Constanţa (1.627), Dolj, Galaţi, Giurgiu, Mureş, Olt, Vrancea. Din cele 7.770 cazuri, 1.334 erau reprezentate de adulţi şi 6.436 copii; distribuite după sex, 4.389 revin sexului masculin şi 3.381 celui feminin. La adulţi, calea de transmitere este predominant eterosexuală (58%), iar la copii, nosocomială (51,9%). În ceea ce priveşte răspândirea printre cei privaţi de libertate, datele reflectă o prevalenţă locală, cu diferenţe. În România, în 1998, s-a constatat o prevalenţă de 0,5% printre noii depuşi, iar pe grupuri de vârstă, procentul varia între 0,4 şi 2,2%, fiind mai mare între 35 şi 39 ani (1,1%) şi 45-49 ani (2,2%). Femeile prezintă un procent de 1,4%. Calea de transmitere predominantă a fost cea eterosexuală (98,2%).

Aspecte epidemiologice ale infecţiei cu HIV-2. HIV-2 a fost pus în evidenţă, pentru prima dată, printre prostituatele senegaleze. În Coasta de Fildeş, pe 1.508 persoane, seropozitivitatea a fost de 1% şi de 21% în

cazul prostituatelor. În Guineea-Bissau, seroprevalența s-a situat între 4 și 10%. Răspândirea HIV-2 este mai lentă decât cea a HIV-1; pare să fie și mai puțin infecțios. Rar, în afara Africii, cazuri „exportate" au fost semnalate în Brazilia, Franța etc.; virusul pare să fi fost prezent în populație de cel puțin câteva decade, ca HIV-1. Prevalența crește cu vârsta atât la bărbați, cât și la femei, iar prostituatele sunt cele mai expuse.

Moduri și căi de transmitere. Transmiterea sexuală reprezintă oriunde factorul de risc cel mai important; este preponderentă în Africa, Asia și este răspunzătoare de cel de al doilea val de extindere în SUA. Importul virusului într-o zonă indemnă și răspândirea pe cale sexuală reprezintă un proces dinamic. Focarul inițial alimentează pe cele secundare, cu răspândire și în rural. În fazele inițiale ale epidemiei, grupurile cu risc erau reprezentate de: homosexuali, al căror risc se ridica la 90% (rupturi ale mucoasei, lipsa barierelor naturale, bogăția celulelor țintă $ThCD_4$ în zonă); bisexualii; hemofilicii, care transmiteau apoi eterosexual; narcomanii i.v. (grupuri legate de anumite zone, fără mare mobilitate – seringile fiind intens contaminate); prostituatele; partenerii multipli, întâmplători; transfuziile de sânge și derivate, cu 90% seroconversie (cale controlată actualmente) și profesiile expuse (cu excepția prostituției). Actualmente, există „grupuri cu risc care participă activ" la răspândire (drogați i.v., prostituatele, cei cu parteneri multipli și întâmplători, șoferii de pe rutele internaționale, persoanele cu alte boli transmise sexual etc.). Partenerii de durată ai celor infectați au un risc cumulativ de 50%, iar probabilitatea infecției după un unic contact este redusă, dar rămâne aceeași pentru fiecare expunere, crescând cu numărul expunerilor. S-a constatat seroconversia după o singură expunere și absența seroconversiei după mai multe relații sexuale. În transmiterea eterosexuală intervin și factorii favorizanți: sexul, eficacitatea mai mare a transmiterii de la bărbat la femeie; de reținut însă că transmiterea este bidirecțională; grupul cu risc din care provine partenerul; vârsta cu activitate sexuală maximă; clasa socioeconomică, rasa, în legătură cu ignoranța, promiscuitatea; infecțiozitate în funcție de stadiul infecției/bolii (gradul de viremie); sexul traumatizant; graviditatea; leziuni ale mucoasei peniene mai puțin frecvente la cei cu circumcizie (8% față de 20% transmitere la cei fără circumcizie); asocierea cu alte boli cu transmitere sexuală: 4,6%, față de 20,6% la cei cu leziuni floride de sifilis; 13,5%, față de 6,5% la cei cu herpes genital; 40%, față de 15% la cei cu *Chlamydia trachomatis*; traume, fisuri ale mucoaselor (sângerare – soluții de continuitate); atrofia mucoasei vaginale la menopauză (seroconversia este aproape sigură); frecvența raporturilor (pauze mici); creșterea antigenemiei; viremiei; fereastra imunologică; riscul se accentuează pe măsură ce imunodepresia evoluează către supresie; menstruația; alte sângerări, secreții cervicale; neutilizarea condomului; parteneri proveniți din grupurile cu risc; tipul și numărul contactelor (cel anal este de 2-3 ori mai eficace în transmitere); practicarea lesbianismului este mult mai puțin riscantă; contează soluțiile de continuitate și contactul cu secrețiile cervicale și sângerările menstruale.

Transmiterea verticală. In utero se pot produce peste 95% dintre infecții, deoarece există receptori CD_4 în placentă, virusul a fost cultivat din avortoni de 15-20 săptămâni, iar secvențe de ADN au fost puse în evidență și în trimestrul II, în timus, splină, țesut nervos, mononucleare. Cultura pozitivă, PCR, în primele 48 de ore, este considerată infecție *in utero*, iar între 7 și 90 zile, *intrapartum*. Transmiterea *intrapartum* se realizează în 50% dintre cazuri în timpul travaliului (sânge, lichid amniotic). Riscul de transmitere poate fi determinat de ruptura prematură a membranelor, hemoragia uterină și pătrunderea sângelui în lichidul amniotic. *Post-partum*, transmiterea poate avea loc prin alăptare, deoarece virusul este prezent în celulele laptelui matern, de aceea, unele țări, între care și SUA, nu recomandă alăptarea de către mamele HIV+. Nu toți copiii din mame seropozitive sunt infectați; sunt diferențe între zonele geografice (Africa, Asia până la 48%; SUA 17-30%; Europa 14-27%). Transmiterea perinatală este influențată de nivelul plasmatic al ARN-HIV (sub 20.000 copii ARN/ml – 0%; sub 100.000 copii ARN/ml, 3-5%; sub 10 milioane copii ARN/ml – 75%); ruptura prematură a membranei amniotice și durata travaliului; stadiul infecției la mamă; vârsta gestațională (33% transmitere sub 33 săptămâni, 14% peste 33 săptămâni). Administrarea de zidovudină, în luna a 8-a, în travaliu, postnatal, inclusiv nou-născutului, reduce riscul de la 25,5% la 8,3%. Îndepărtarea sângelui matern de pe scalpul fătului, spălăturile vaginale cu soluții de clorhexidină înainte de travaliu sunt recomandate. Practicarea cezarienei este controversată și de aceea, de regulă, nu se recomandă. Transmiterea perinatală a HIV-2 prezintă un risc mult mai mic, apreciat de la 0 la 3,8%.

Transmiterea parenterală. Pe primul loc se situează utilizatorii de droguri, cu administrarea intravenoasă. Incidența și prevalența sunt diferite după zona geografică și foarte puțin influențabilă de măsurile de prevenție. Seropozitivitatea drogaților se asociază cu frecvența injecțiilor, durata utilizării, vârstele mai mari, prevalența locală, frecvența cu care își schimbă seringile, riscul sexual (sex anonim, saune). Transfuziile de sânge total, hemoderivate, masă celulară, albumină, imunoglobulină, factorii de coagulare, vaccinul antihepatită B derivat din plasmă, prezintă riscul cunoscut și controlat actualmente. Transfuzia de sânge total și derivate este extrem de periculoasă (90-66%), dar în prezent riscul este minim, întrucât se folosește sânge recoltat de la donatori sănătoși care nu aparțin grupurilor cu risc, aflați în perioada „ferestrei imunologice" (1 la 160.000 unități recoltate). Administrarea la hemofilici a factorilor de coagulare (mai ales VIII) este, actualmente, total evitabilă prin utilizarea de preparate obținute prin recombinare genetică. Transmiterea ocupațională (personalul medico-sanitar de la și către pacient) este teoretic posibilă, cu indice sub 1%. Sunt semnalate câteva cazuri de transmitere mai ales de la stomatolog la pacienți. Riscul transmiterii de la un chirurg cu seroconversie la pacient nu depășește pe cel al unui accident rutier în drum spre spital. Problema pacienților seropozitivi (*purtători sănătoși cronici*) de durată (10-15 ani) este controversată în lipsa unei definiții standardizate de caz și a criteriilor de selectare a martorilor. Este dificil de stabilit, exact, data seroconversiei, ceea ce poate conduce la supraestimarea prevalenței. S-ar putea ca această categorie de purtători sănătoși de HIV, pentru ani de zile, să nu reprezinte un grup distinct, ci coada curbei statistice a persoanelor

care progresează către SIDA, cu rate diferite, după o distribuție normală. Și în cazul HIV-2, datele epidemiologice descriptive și analitice atestă evoluția către SIDA, cu un risc mai mare de deces.

Prevenție și control

Supravegherea epidemiologică definită ca o colectare de informații reale și complete, privitoare la distribuția și răspândirea infecției, stă la baza selectării modelului de supraveghere și la aplicarea și monitorizarea programului și activităților de prevenție și control. *Prevenția* are ca obiectiv primar depistarea cât mai precoce a purtătorilor de HIV, iar cel de al doilea urmărește determinarea prevalenței, distribuției și tendințelor acesteia, la nivel de grup și de populație generală. *Screening*-ul serologic este utilizat, frecvent, pe probe de sânge obținute prin metoda nominală, voluntar-confidențială sau de rutină și confidențială, care este convenabilă din punct de vedere epidemiologic (date complete și cu erori sistematice reduse), dar este neaplicabilă din cauza dificultăților de păstrare a confidențialității, astfel că pacientul nu are altă alternativă, ceea ce este sinonim cu o testare obligatorie. La aceasta se adaugă metoda investigației obligatorie (de exemplu, donatori de sânge etc.); obligatorie impusă (deținuți, centre de dezintoxicare); anonimă și cea voluntară (seruri recoltate pentru alte analize). Se recomandă sistemul santinelă (cost/efectiv) care vizează o populație definită, focalizarea pe anumite grupuri, cu eșantioane semnificative și o anumită periodicitate.

Prevenția primară vizează evitarea infecției (opțiune individuală, modificări de comportament și stil de viață), iar *cea secundară* se referă la utilizarea de agenți etiotropi capabili să vindece sau să fie activi și siguri profilactic, precum și utilizarea dorită a unor vaccinuri cu capacitate preventiv-curativă. Aceste componente fac parte obligatoriu din orice program. Dificultățile de a avea un vaccin eficace și efectiv țin de următoarele: virusul infectează direct celulele țintă, fără viremie, adăpostit în celulă este inaccesibil apărării imune, iar contactul ulterior cu virusul nu are rol de revaccinare; anticorpii neutralizanți nu pot acționa asupra virusului integrat în celula gazdă; diversitatea genetică a populației și la același pacient (clade, subtipuri); confruntarea sistemului imun cu antigene noi. Pandemia este constituită din mai multe epidemii separate, epidemii eterotipice (HIV-1 și HIV-2, ca în Brazilia, Coasta de Fildeș) și omotipice, cu diferite subtipuri (la noi, subtipul F cu variante foarte înrudite). Variantele noi își pot modifica tropismul, cinetica replicării și citotoxicitatea. În Thailanda, subtipul E este implicat în transmiterea parenterală, iar subtipul E – în cea eterosexuală. La aceste disfuncționalități și obstacole se asociază distrugerea treptată a celulelor imunocompetente; absența unui model animal experimental, deși au apărut unele speranțe în a utiliza iepurele (face seroconversie, cu izolarea virusului din limfocite) și șoarecii transgenici (boală-fatală spontană; HIV-integrat). *Vaccinurile* preparate din virioni omorâți sau tulpini virale vii atenuate nu sunt sigure. Orice vaccin candidat ar trebui să conțină toți epitopii inductori ai protecției, în absența celor inductori și a anticorpilor facilitanți ai infecției, precum și a antigenelor HIV, care prezintă omologie cu antigenele organismului. Prezentarea opțională a epitopilor sistemului imun presupune utilizarea: *vectorilor vii recombinanți* (virus *Vaccinia*, *Canary pox*, adenovirus, poliovirus, BCG, *Salmonella enterica* Ty 2a, etc.); *tulpinilor vii atenuate* care să inducă infecții asimptomatice; *peptidelor sintetice*; *subunităților integrate* (gene HIV în gena HB_s) și vectorilor ADN sau ARN. Se recurge și la utilizarea *adjuvanților imunopotențatori*, în cazul preparatelor obținute prin inginerie genetică și care sunt slab imunogene. Multe vaccinuri experimentale nu pot trece de cea de a treia fază de testare la om, din considerente etice, sociale, de responsabilitate medicală și din lipsa voluntarilor. Rezultatele obținute în experimentarea a numeroase vaccinuri candidate sunt descurajatoare, dar acumularea continuă de noi cunoștințe constituie o speranță pentru viitor. Utilizarea *agenților antiretrovirali*, din 1987 (AZT) și după 1997, data la care s-a consolidat opinia utilizării a 2-3 agenți, a avut impactul scontat asupra infecției cu HIV, scăzând mortalitatea (29,4%-8,8%), incidența infecțiilor oportuniste, iar riscul de deces, cu 85%, comparativ cu lotul netratat. Numărul cazurilor noi la persoanele cărora nu li s-au administrat antiretrovirale, inclusiv cele care își cunoșteau sau nu statusul de infectat, a rămas relativ stabil, subliniind necesitatea de a-i depista și trata pe toți bolnavii, pentru a influența epidemiologia HIV.

În țările în curs de dezvoltare în care se introduce terapia antiretrovirală *va crește prevalența purtătorilor sănătoși*, ca urmare a scăderii morbidității și mortalității prin SIDA. Extinderea terapiei chiar și în SUA poate acoperi, din diverse motive, doar 50% dintre cazuri, totuși rămâne utilă și necesară pentru a ameliora evoluția bolii la nivel global. Terapia antiretrovirală afectează și transmiterea HIV, reducând infecțiozitatea prin redresarea numărul limfocitelor TCD4, scăderea prezenței virusului în secrețiile cervico-vaginale și spermă (chiar cu 50%) pe măsură ce scade concentrația acestuia în plasmă, fără a reduce total prezența acestuia în spermă și în secrețiile cervicale și vaginale. Studiile epidemiologice, ideal longitudinale, sunt dificil de realizat, deși sunt singurele capabile să demonstreze reducerea riscului de transmitere a HIV în populație. Eficiența prevenției cu antivirale a gravidei infectate și a nou-născutului este unanim acceptată, având loc scăderi ale transmiterii de la 25-30% la 8%. Incidentele ocupaționale beneficiază de terapia antiretrovirală de urgență instituită, înaintea producerii infecției sistemice. Un asemenea efect nu este suficient demonstrat pentru a fi recomandat în cazul contactelor sexuale neprotejate, cu un partener sigur infectat; chiar dacă s-ar generaliza, chimioprofilaxia post-expunere nu poate avea un efect substanțial în epidemiologia generală a HIV, din pricina și a interpretărilor greșite care ar conduce la renunțarea măsurilor comune de precauție. Inducerea selecției tulpinilor de HIV rezistente poate avea un impact negativ din punctul de vedere al sănătății publice. *Educația continuă*, ca mijloc prevențional, este accesibilă și utilă, pentru că face cunoscute populației riscurile, inclusiv cele ale grupurilor expuse prin comportamente. Programele educaționale trebuie, de asemenea, să evite mesajul lacunar periculos, să promoveze consilierea medicală, solidaritatea și responsabilitatea generală, cu responsabilități inclusiv pentru purtătorii sănătoși de HIV, și aceasta cu atât mai mult cu cât efectele benefice ale terapiei disponibile au schimbat percepția asupra bolii, care tinde să fie considerată cronică, trenantă și fatală ca oricare alta.

Bibliografie

1. Ariyoshi K., Harwood E., Ching S. *et al.*: Is clearance of HIV 1-viremia at seroconversion mediated by neutralizing antibodies; *Lancet*, 1992, 340, 1257-1258.
2. Berger E.A., Domn R.W., Fenyo E.M. *et al.*: A new clasification for HIV 1; *Nature*, 1998, 391, 240.
3. Bean P.: HIV genotyping technologies for the new century; *European Clin. Lab.*, 2001, 16-21.
4. Bjorndal A., Deng H., Jansson M. *et al.*: Coreceptor usage of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates varies according to biological phenotype; *J. Virol.*, 1997, 71, 10, 7478-7487.
5. Blattner W.A., O'Brien T.R., Mueller E.N.: Retroviruses human immunodeficiency virus. În: *Viral infections in humans. Epidemiology & Control*; AS Evans, R.A. Kaslow (coord.), ediția a IV-a, Plenum Med. Book., 1997, 713-783.
6. Borrow P.L., Hahn H.B., Shaw M.G., Oldstone B.A.M.: Virus specific CD8+ cytotoxic T lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection; *J. Virol.*, 1994, 68, 9, 6103-6110.
7. Buchbinder S., Vittinghoff E.: HIV infected long term nonprogressors: epidemiology, mechanisms of delayed progression, and clinical and research implications; *Microbies Infect.*, 1999, 1, 13, 1113-1120.
8. Cao H., Kanki P., Sankale J.L., Dieng S.A. *et al.*: Cytotoxic T-lymphocyte cross reactivity among different human immunodeficiency virus type 1 clades: implications for vaccine development; *J. Virol.*, 1997, 11, 8615-8623.
9. Carrington M., Dean M., Martin M.P., O'Brien S.J.: Genetic of HIV 1 infection: chemokine receptor CCR 5 polymorphism and its consequences; *Hum. Molec. Genetics.*, 1999, 8, 10, 1939-1945.
10. CDC. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults; *MMWR*, 1992, 41, RR-17, 1-18.
11. Cernescu C., Ruta S.: *SIDA. Tratamentul cu antiretrovirale*; Ed. Concept., 1998.
12. Cullen R.B.: Mechanism of action of regulatory proteins encoded by complex retroviruses; *Microbiol. Rev.*, 1992, 56, 3, 375-394.
13. Deng H., Liv R., Ellmeier W., Choe S. *et al.*: Identifications of a major coreptor for primary isolates of HIV-1; *Nature*, 1996, 381, 661-666.
14. Ebbeson P., Toth F. *et al.*: Vertical Transmision of HIV: posible mechanisms and placental responses; *Trophoblast Research*, 1994, 8, 1-17.
15. Fauci S.A., Rosenberg F.Z.: Immunophatogenesis. În: *Textbook. AIDS Med.*; S. Broder, T.C. Merrigan, D. Bolognesi (coord.), Ed. Williams & Wilkins, 1994, 55-75.
16. Gallo C.R.: Human Retroviruses: a decade of Discovery and Link with Human Disease, *J. Inf. Dis.*, 1991, 164, 235-243.
17. Gallo C.R.: Forme novel approaches to the control of HIV an select aspects of HIV Pathogenesis. În: *Gene Therapy in HIV. Antibiot. Chemother*; Basel Karger (coord.), 1996, 188-191.
18. Girard M.P., Excler J.L.: Human Immunodeficiency Virus. În: *Vaccine*; Plotkin S.A., Orenstein W.O. (coord.), W.B. Saunders Company, 1999, 928-968.
19. He J., Chen Y., Farzan M., Cheo H. *et al.*: CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV 1 infection of microglia; *Nature*, 1997, 385, 645-649.
20. Heimer R., Kaplan E.H. *et al.*: Needle Exchange decrease the prevalence of HIV-1. Proviral DNA in returned seringes in new Haven, Conneticut; *Am. J. Med.*, 1993, 95, 214-220.
21. Hirsch S.M., Curran J.: Human immunodeficiency viruses. În: *Fields Virology*, N.N. Fields, D.M. Knipe *et al.*, ediția a III-a, Ed. Lipincott-Raven Publ. Philadelphia, 1996, 1953-1975.
22. Kwang S.S., Boyle J.T., Lyerly K., Cullen R.B.: Identification of the envelope V3 loop as the primary determinant of cell tropism in HIV-1; *Science*, 1991, 253, 71-74.
23. Ijichi S., Ramundo M.B., Takahashi H., Hall W.W.: In vivo celular tropism of human T cell leukemia virus type II (HTLV II); *J. Exp. Med.*, 1992, 176, 1, 293-296.
24. Jones K.W.: Epidemiology of AIDS and HIV Infection in industrialized countries. În: *Text book of AIDS medicine*; S. Broder , Th.C. Merrigan, D. Bolognesi (coord.), Ed. Williams & Wilkins, 1994, 91-108.
25. Kahn O.J., Walker O.B.: Acute human immunodeficiency virus type 1 infection; *New Engl. J. Med.*, 1998, 1, 33-37.
26. Levy A.J.: Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection; *Microbial Rev.*, 1993, 57, 1, 183-289.
27. Luciw P.A.: Human immunodeficiency viruses and their replication. În: *Fields Virology*; B.N. Fields, D.M. Knipe *et al.*, ediția a III-a, Lipincott-Raven Publ., Philadelphia, 1996, 1881-1952.
28. Mills R., Kaplan E.H. *et al.*: Needle Exchange decrease the prevalence of HIV-1. Proviral DNA in returned springes in New Haven, Conneticut; *Am. J. Med.*, 1993, 95, 214-220.
29. MSF, *Comisia Națională de lupta anti-SIDA* – Raport periodic nr. 8, 18.07.2001.
30. Oka T., Sonobe H., Iwata J. *et al.*: Phenotipic progression of a rat lymphoid cell line immortalized by human T-lymphotropic virus type I to induce lymphoma/leukemia-like disease in rats; *J. Virol.*, 1992, 66, 11, 6686-6694.
31. Osborn E.J.: Public health, HIV and AIDS. În: *Text book of AIDS medicine*; S.Broder, Th.C. Merrigan, D. Bolognesi (coord.), Ed. Williams & Wilkins, 1994, 133-148.
32. Piot P., Laga M.: Epidemiology of AIDS in the developing world. În: *Text book of AIDS medicine*, S. Broder, Th.C. Merrigan, D. Bolognesi (coord.), Ed. Williams & Wilkins, 1994, 109-132.
33. Quin T., Fauci A.: The AIDS epidemics: Demografic Aspects Population Biology and Virus Evolution. În: *Emerging Infections*; Richard M. Urans (coord.), 1998, 327-364, Academic Press.

34. Saag S.M., Scott M.H., Lange J.M.A.: Pathogenicity and Diversily of HIV Inplications for Clinical Management; *J. AIDS*, 1994 (Suppl. 2), 2-11.
35. Smith E. *et al.*: Mandatory anonymous HIV Surveillance in Denmark: The First Results of New-System; *Am. J. Publ. Hlth.*, 1994, 84/12, 1929-1932.
36. Schvitemaker H., Koot M., Kootsra A.N. *et al.*: Biological phenotype of human immunodeficiency virus type I clones at different stages of infection: progression of disease is associated with a shift from monocytotropic to T cell tropic virus populations; *J. Virol.*, 1992, 66, 3, 1354-1360.
37. Shih A., Coutavas E.E., Rush M.C.: Evolutionary implications of primate endogenous retroviruses; *Virol.*, 1991, 182, 2, 495-202.
38. Wahren B., Morfeldt M.L., Biberfeld G. *et al.*: Characteristics of the specific cell-mediated immune response in human immunodeficiency virus infection; *J. Virol.*, 1987, 61, 6, 2017-2023.
39. Wei X., Ghosh K.S., Taylor E.M. *et al.*: Viral dinamics in human immunodeficiency virus type I infection; 1995, 373, 117-112.
40. Weidle J.P., Holunbery S.C., De-Cock K.M.: Changes in HIV-AIDS Epidemiology from new generation antiretroviral therapy; *AIDS*, 1999, (Suppl. A), 61-68.
41. *** Workshop Rep. Europ. Commission (DG XII, INCO-DC) and Joint Unit Nat. Programme on HIV/AIDS; HIV 1 subtypes: implications for epidemiology, pathogenicity vaccines and diagnostics; *AIDS*, 1997, 11, 17-36.
42. *** Routinely Recommended HIV Testing at an Urban Urgent-Care Clinic, Atlanta, Georgia, 2000; *MMWR*, 2001, 50, 25, 538-541.
43. *** Global AIDS surveillance. I + II ; *Weekly Epidem. Rec.*, 2000, 75, 47, 379-383; *Ibid.* 2000, 75, 48, 387-392.
44. *** Acquired Immunodeficiency Syndrome. În: *Principles and Practice of Infections Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1332-1528.
45. *** *Report on the global HIV/AIDS epidemic*; *UNAIDS*, June 2000.
46. *** *Epidemiological Fact Sheet on HIV/AIDS and sexually transmitted infections, Romania*; *UNAIDS* and *WHO*, 2000, 2-11.
47. *** HIV and AIDS – United States, 1981-2000; *MMWR*, 2001, 50, 21, 430-445.
48. *** Are US Populations Appropriate for Trials of Human Immunodeficiency Virus Vaccine ?; *Amer. J. Epidem.*, 2001, 619-631.

Infecţii determinate de virusurile HTLV-I şi HTLV-II

Constantin Ciufecu, Elvira Sînziana Ciufecu

Date generale

Leucemia adultului (limfomul T) constituie o entitate clinică, identificată în Japonia în 1977. În 1980, agentul cauzal a fost izolat în Japonia şi SUA, fiind primul retrovirus uman identificat; până atunci erau recunoscute doar retrovirusurile de la animale descrise de Rous (sarcomatoza găinilor) şi de Gross, la şoarece, ca şi retrovirusurile izolate de la pisici, maimuţe primate şi ungulate. Aceste retrovirusuri determinau cancere mamare, leucemii, limfoame, sarcoame, tumori cerebrale. Temin, în 1970, izolează reverstranscriptaza, enzimă comună retrovirusurilor; punerea ei în evidenţă a adus dovada multiplicării retrovirusului. Reverstranscriptaza inversează fluxul obişnuit al informaţiei genetice, transcriind-o într-o copie ADN, dublu catenar, care se poate astfel integra în genomul celulei eukariote gazdă; latenţa care decurge după integrare explicând perioada care se scurge până la apariţia bolii clinice.

Agentul etiologic

Virusul HTLV-1 este de tip ARN, monocatenar, cu un diametru de 100-110 nm, cu înveliş, un retrovirus exogen de tip C, al cărui nucleoid central este sferic. Face parte din familia *Retroviridae*, subfamilia *Oncoviridae*, care cuprinde virusul HTLV, STLV (simian) şi BLV (agentul leucemiei bovine). Genomul conţine circa 9.000 baze (HTLV-I 9.032 şi HTLV-II 80.932 nucleotide) şi cele trei gene obişnuite ale retrovirusurilor *gag*, *pol* şi *env*. Particularitatea acestui grup (HTLV/STLV/BLV) constă în faptul că posedă o regiune codantă suplimentară la extremitatea 3' a genei *env*, regiune care posedă genele *tax* şi *rex*. Organizarea genetică şi compoziţia antigenică sunt asemănătoare la HTLV-I şi HTLV-II. Gena *gag* codifică un precursor din care iau naştere trei proteine interne: p19, proteina matriceală MA; p25, proteina capsidală CA; p15, nucleoproteina. Mai rar, unele polipeptide intermediare în procesul maturaţiei p35 şi p28, frecvent reactive în Western-blot, cu serurile anti-*gag*. Gena *pol* codifică reverstranscriptaza şi endonucleaza (ribonucleaza); *env* codifică un precursor din care apar enzimatic glicoproteina de suprafaţă gp46 şi glicoproteina transmembranară gp21; *tax* codifică proteina *tax* care controlează genele virale, iar gena *rex* (p27 şi p21) – exprimarea genelor la nivel post-transcripţional; ambele sunt deci factori activi reglatori în ciclul de viaţă al virusului. Cele mai imunogene sunt glicoproteinele de suprafaţă, gp46 şi gp21, proteinele interne p19 şi p24, ca şi proteina *tax* p40. Antigenele de înveliş sunt bine

conservate, au o omologie între HTLV-I şi II de 61%, respectiv 84% pentru gp transmembranară, ceea ce justifică utilizarea în testele de depistare a anticorpilor anti HTLV-I şi II. Există şi epitopi specifici de tip (d.d. între HTLV-I şi II). Variaţia genetică, în cazul fiecărui tip, chiar între izolatele provenind din zone geografice distanţate, este inferioară limitei de 3%. Înrudirea genetică între STLV-I şi II şi HTLV-I şi II pledează pentru o origine comună sau pentru transmiterea interspecii. Prin analiza genetică a fragmentelor de restricţie obţinute în regiunea LTR, au fost puse în evidenţă genotipuri HTLV-I şi II. Ambele retrovirusuri sunt T limfotrope (I/CD4 şi II/CD8), dar pot infecta şi alte celule (limfocite B, fibroblaşti, diploide umane, endoteliale umane, *Vero*). Numai celulele T sunt însă transformate. Receptorul nu se cunoaşte fiind, probabil, o celulă ubicvitară. Ciclul replicării presupune fuziunea membranelor, pătrunderea capsidelor virale în citoplasma, decapsidarea, retrotranscrierea într-un ADN copie, dublu catenar şi integrarea în nuclei; ADN-ul proviral transcrie apoi: un ARN mesager pentru sinteza proteinelor *gag* şi a enzimelor protează, reverstranscriptază, integrază şi a ARN-ului genomic; un ARN mesager pentru sinteza glicoproteinelor de înveliş şi un ARNm, pentru sinteza proteinelor reglatorii *tax* şi *rex*. După sintetizare, se formează virionii, care se învelesc cu glicoproteinele cunoscute. Eliminarea din celulă se face prin înmugurire.

Virusul este greu de cultivat, se utilizează limfocitele T-helper, în prezenţa interleukinei II (factorul de activare a creşterii limfocitelor T). Tehnicile de izolare sunt sofisticate şi costisitoare, utilizate în cercetare, dar inaplicabile în diagnosticul de rutină. Cultivarea, izolarea şi purificarea virusului au permis însă secvenţierea genetică şi înţelegerea biologiei moleculare a virusului HTLV. O alternativă la izolarea virusului este reprezentată de PCR, folosită şi la diagnosticarea tipurilor 1 şi 2, atât de util studiilor epidemiologice. Nu există un test de detectare a antigenului, diagnosticul se bazează pe metodele de punere în evidenţă a anticorpilor specifici. Ca antigene se utilizează lizatul viral îmbogăţit sau nu cu gp46 sau gp21, obţinut prin recombinare genetică. Se consideră, ca în cazul tuturor retrovirusurilor, că virusul este prezent la persoanele cu anticorpi specifici, datorită capacităţii acestuia de a se integra în genomul celulelor ţintă. Anticorpii apar cu întârziere, perioada de „linişte" serologică fiind de 2 până la 6 săptămâni între contagiu şi seroconversie, dar persistă toată viaţa şi pot fi evidenţiaţi prin testul de aglutinare a particulelor de gelatină învelite cu antigene virale purificate, îmbogăţite cu antigene de înveliş. Acest test este utilizat în Japonia, deşi sensibilitatea de la o testare la alta variază, cu limite geografice, furnizând deseori rezultate fals pozitive. Testele de confirmare sunt obligatorii; testul ELISA este utilizat frecvent pentru *screening*-ul donatorilor de sânge; cu variaţii de sensibilitate şi specificitate; în timp ce aglutinarea poate fi executată în 2 ore şi de persoane sumar instruite, ELISA presupune echipament şi personal specializat; imunofluorescenţa, considerată mai puţin sensibilă, dar mai specifică, este utilizată ca test de confirmare; Western blot-ul este testul de confirmare la care se recurge numai după ce se practică două teste de *screening* (ELISA + aglutinarea); dacă ambele sunt negative, se renunţă la Western blot. Pentru confirmare, este necesară recunoaşterea gp21 + p19 + p24. După intensitatea prezenţei p19 şi p24, se poate presupune apartenenţa la HTLV-I sau HTLV-II, confirmată apoi de proteinele MTA-1 sau K55; în acelaşi scop, se mai poate utiliza ELISA competitivă, tehnica laborioasă care poate furniza rezultate fals pozitive prin prezenţa antigenelor de membrană celulară contaminante; sondele moleculare utilizate în hibridizarea *in situ* detectează ARN-ul genomic.

Patogenie. Imunitate. Nu se cunoaşte mecanismul apariţiei fenomenelor maligne (leucemia – limfomul, parapareza spastică – tropicală). Nu există corelaţie între manifestările clinice şi tulpinile cu anumite secvenţe nucleotidice. HTLV-I infectează mai ales limfocitele T helper (CD4+/CD25+), fenotipul clasic al leucemiei acute T. Sunt infectate şi alte celule care probabil joacă un rol în apariţia manifestărilor clinice (CD8+, monocite, macrofage, celule dendritice). Riscul de apariţie, ca în toate infecţiile latente, se corelează cu vârsta şi calea de transmitere a virusului (transfuzia). Riscul există, dar este redus (cumulativ pentru HTLV-I între 5-6%, comparativ cu VHD, 37% la purtătorii de virus D, în SUA). Deseori nu se înregistrează un sindrom retroviral, iar seroconversia este lentă, rezultat al echilibrului între gazdă şi parazit, infecţia fiind prezentă în populaţie din timpuri imemoriale. Seroconversia apare după 18 luni, iar în urma transfuziilor – după 1-2 luni. Una dintre primele manifestări clinice este mielopatia asociată cu parapareza spastică tropicală, cu HTLV-I pozitiv, cu un debut variabil între 18 săptămâni şi 3,3 ani. Riscul cumulativ, pe întreaga durată a vieţii purtătorilor, este de 1 la 400, vârsta medie de 43 ani, iar raportul M/F – 1/3 (Japonia). Leucemia are în schimb o latenţă mare, vârsta medie se situează la 58 de ani, raportul M/F fiind de 1,9/1, iar riscul cumulativ de 5%. Leucemia corelează cu infecţia perinatală, iar mielopatia cu parapareză spastică – cu vârsta adultă. În faza preleucemică apar în sângele periferic limfocite CD4+/CD25+ care conţin, foarte probabil, provirusul, iar purtătorul evoluând către leucemie, cu rezistenţa limfocitelor normale fără semne de boală. Sunt dovezi de compromitere parţială a imunităţii celulare la purtători (răspunsul la PPD etc.), care pare mediat de citokinele secretate de limfocitele infectate. Anticorpii faţă de proteinele de înveliş sunt prezenţi, predomină însă cei anti-*gag*, ale căror titruri sunt mai ridicate în parapareza spastică decât în leucemie, iar la purtătorii sănătoşi de virus se înregistrează cele mai mici titruri. Există corelaţie între titrul de anticorpi şi nivelul înalt de ADN – proviral şi prezenţa anticorpilor anti-*tax*, fără ca aceşti markeri să aibă rol în prognoză. Există unele dovezi care atestă influenţa factorilor genetici în răspunsul gazdei faţă de virus (Japonia).

Semne clinice de recunoaştere

Infecţia cu HTLV-I. Leucemia acută cu limfocite mature T a fost semnalată în 1980. Provirusul HTLV-I este integrat în genomul celulelor tumorale, la întâmplare. Nu a fost pus în evidenţă un anume cariotip; apar însă anormalităţi cromozomiale clonate. *Leucemia acută* are o evoluţie progresivă rapidă, cu hipercalcemie, limfoadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie, leziuni destructive osoase, manifestări la nivelul pielii. Frecvent, apar infecţii oportuniste. În Japonia s-au descris forme acute, subacute, cronice şi limfoame. Populaţia din regiunea Caraibelor prezintă,

mai frecvent, manifestări limfomatoase. S-au mai citat cazuri care au prezentat (15,5% dintre cele 394 cazuri studiate de Kumamoto) anticorpi anti-HTLV-I, mai frecvent decât în populația generală martor. *Parapareza spastică tropicală* este cea de-a doua manifestare, în ordinea frecvenței. Mielopatia progresivă afectează tractul piramidal și mai puțin sistemul senzorial. Sindromul este de tip degenerativ, progresiv și lent, manifestat prin parapareză, incontinență urinară, impotență, cu evoluție lentă până la imobilizarea pacientului. Demielinizarea și infiltrațiile limfocitare sunt nelipsite. Acest sindrom este predominant la femei (3/1) și este explicat prin predispoziția acestora la reacții autoimune. Riscul este asociat cu transfuzia de sânge contaminat. Virusul izolat, în cazurile de leucemii sau parapareze, este identic. Pacienții prezintă concentrații mari de limfocite T citotoxice în sânge și în ser. Modificările histopatologice apar mai ales în măduva spinării, atât în substanța albă, cât și în substanța cenușie, mai ales în regiunea inferioară a măduvei dorsale. HTLV-I este asociat și cu diverse sindroame autoimune (dermatită infecțioasă, eczeme generalizate la copiii născuți din mame seropozitive; artropatii cronice inflamatorii, insuficiențe renale, polimiozite, alveolite, sindromul Sjögren). Acești bolnavi sunt expuși infecțiilor cu oportuniști, mai ales *Pneumocistis carinii* și *Strongiloides stercoralis*.

Infecția cu HTLV-II. Nu există dovada epidemiologică a unei boli induse de HTLV-II. Acest virus a fost izolat, pentru prima dată, de la un caz cu leucemie cu celule păroase, fiind asociat și cu afecțiuni neurologice de tipul mielopatiei (parapareza spastică) sau cu eczeme, artrite și astm. Nu s-a demonstrat asocierea clară cu vreo manifestare clinică. Continuă să fie considerat un virus „orfan".

Procesul epidemiologic

Distribuția virusului HTLV-I corelează evident cu etnia și cu modelul social, transmiterea având loc în mediul familial sau în cadrul unor grupuri de populație cu risc mare, de contact cu sângele. Afirmația avertizează asupra erorilor sistematice care grevează anumite studii (piramida vârstelor, condiții de viață, etc.) ale căror rezultate nu pot fi extrapolate la populația generală. Seroprevalența grupurilor de populație, după nivelul endemicității, așa cum o cunoaștem azi, când diagnosticul de tip este posibil, se poate clasifica în: 1) *regiuni cu endemicitate înaltă*, în care seroprevalența depășește sau este egală cu 15%; Japonia își revendică locul prim, după rezultatele studiilor începute în 1982 (seroprevalența la donatorii de sânge, pe întreaga țară); studii complete au fost efectuate în zonele cu incidență mare a leucemiei acute T, în insulele sudice, care constituie lanțul de insule Ryuku (Kyushu, Okinava, Shikoku); populația de arborigeni (nordul insulei Hokaido) înregistrează o seroconversie de 18%; o altă zonă geografică este reprezentată de cea a Pacificului de Sud (Papua Noua Guinee, insulele Solomon, arborigenii din Australia/și din America de Sud, Brazilia – Bahia. 2) *zona intermediară*, cu seroprevalență între 5 și 14%, considerată endemie cu valori ridicate, întâlnită în Jamaica, Trinidad, Martinica, Guyana Franceză și Republica Dominicană, infecția fiind pusă în evidență, cu precădere, la populația cu ascendență africană; la aceasta se mai adaugă Africa de Vest (Gabonul, Camerunul, Guineea Ecuatorială, Coasta de Fildeș), zona munților Anzi, locuită de indieni. 3) *regiunea cu seroprevalență sub 5%*, evidențiată la populația cu ascendență africană și la amerindienii indigeni, cuprinde Columbia, Venezuela, Surinamul, Guyana și Brazilia, alături de insulele Barbados, Africa de Vest, Nigeria, partea sudică a Ciadului, Alaska (eschimoșii) și Filipinele (arborigenii Aeta). De asemenea, infecția a mai fost constatată la populația insulelor Seychelles și la pigmeii din Republica Centrafricană.

Sursa de virus. Originea infecției pare să fie Africa, de unde s-a extins apoi, prin comerțul cu sclavi, nefiind excluse și alte moduri de transmitere, ceea ce explică prezența infecției (3%) în Alaska (droguri intravenoase) sau la populația de evrei iranieni din Mashad, din nordul Iranului, emigrați în Israel. Continentele cu seroprevalență redusă sunt America de Nord și Europa. În SUA, prevalența la donatorii de sânge, pentru ambele tipuri, este de 0,017% (41% HTLV-I și 42% HTLV-II). În Europa, prevalența printre donatorii de sânge este mai mică: Danemarca – 0,005%, Suedia – 0,03%, Olanda – 0,02%, Franța – 0,0016%. În ceea ce privește factorul de risc, în aceste cazuri, este reprezentat tot de legăturile directe cu țara de origine, cu endemie sau transmitere prin contacte sexuale, în cazul HTLV-I, și toxicomanie, în cazul HTLV-II. Studiile epidemiologice, pe grupuri populaționale selectate, au relevat o prevalență de 2% la gravide, în Anglia, și 0,6% în Franța (gravide africane și antileze); 0,17% (Franța), 0,025% (Creta); 0,003% (Suedia), preoperator la spitalizați. Prototipul „tulpinilor japoneze" este denumit „cosmopolit", al doilea grup de tulpini divergente fiind cel izolat de la arborigenii malaezieni. HTLV-I reprezintă o infecție veche, cu predilecție pentru endemicitate în sânul unor populații arborigene care trăiesc în comunități izolate. Originea HTLV este regiunea indo-malaeziană, de unde a fost diseminat în Africa de Vest și apoi în Caraibe, cu ocazia comerțului de sclavi.

În general, cercetările epidemiologice nu au semnalat focare epidemice, infecția persistă însă în anumite grupuri, fără modificări epidemiologice în ultimii 20 ani. Aceasta se transmite greu, infecțiozitatea fiind mai mică decât în cazul VHB și HIV. Curba evoluției temporale la adulți evidențiază o creștere a numărului de cazuri la ambele sexe, între 20 și 50 ani, urmată de un platou cu o ușoară ascensiune la femeile vârstnice. Nivelul seroprevalenței evaluat în Japonia scade actualmente, de la o generație la alta, în funcție de modificările comportamentale (alăptatul la sân, utilizarea prezervativului). Sub vârsta de 20 ani, seroprevalența la ambele sexe variază între 3 și 7%, cu creșteri ușoare peste 21 ani (Japonia, Caraibe), probabil din cauza transmiterii perinatale, sexuale și a expunerilor la sânge contaminat. Seroprevalența este relativ egală pe sexe și reflectă transmiterea pe verticală; ascensiunea valorilor la femeile peste 50 ani poate fi explicată prin creșterea receptivității la bolile cu transmitere sexuală, după menopauză. Profesia, exceptând prostituția, nu se corelează cu seroprevalența, factorii socioeconomici având importanță datorită comportamentului și educației. HTLV-II a fost izolat în SUA, de la un bolnav de leucemie cu celule păroase. Focarele cele mai extinse au fost identificate printre toxicomani, în SUA, Marea Britanie, Italia și Spania, calea i.v. fiind de maximă

eficacitate (creşteri de 1-2% anual, după anumite studii). Sursele de virus este posibil a se găsi în populaţia unor triburi amerindiene, din America Centrală şi de Sud (Florida, Mexic, Panama, Columbia, Brazilia şi Argentina). Studiile de epidemiologie moleculară au arătat că există două familii de virus HTLV-II care diferă genetic doar cu 2-4% una de alta. Se pare că originea a fost în aceeaşi zonă cu HTLV-I, distribuţia făcându-se prin populaţiile migratoare (Asia – Mongolia – Lumea Nouă). Şi în cazul HTLV-II se constată o corelare cu vârsta a seroprevalenţei şi evoluţiei, dar fără diferenţe între sexe. Printre toxicomani prevalează transmiterea pe cale intravenoasă sau administrarea, cu aceeaşi seringă picurătoare, a drogului în sacul conjunctival.

Moduri şi căi de transmitere. HTLV-I are aceleaşi moduri şi căi de transmitere ca şi HIV, fiind însă mult mai puţin infecţios. *Transmiterea prin transfuzii*: numai elementele celulare intervin în transmitere; plasma, albumina, imunoglobulinele, factorii antihemofilici nu au transmis virusul, chiar înainte de utilizarea metodelor de inactivare. Nu s-au depistat seroconversii la hemofilici. Transmiterea depinde de tipul derivatelor celulare (69,8% prin hematii; 55,7% prin sânge total; 0% prin transfer de concentrate standard de plachete). Numărul minim de leucocite care pot transmite virusul este de 10^7, urmat de seroconversie, după aproximativ 40 de zile. Capacitatea de transmitere a sângelui scade cu durata conservării sub formă lichidă a concentratelor de globule roşii (74% după 5 zile, 44% după 6-10 zile şi 0% după 14-16 zile). După transfuzia infectantă, cazurile de leucemie sunt rare, apar în schimb mielopatiile. Toate donările se testează pentru HTLV-I şi II. La hemodializaţi (Japonia), seroprevalenţa globală s-a ridicat la 22,5% în cazul celor hemodializaţi şi transfuzaţi şi la 12,7% la cei hemodializaţi. *Transmiterea prin seringi şi ace contaminate*, utilizate de toxicomani, este frecventă. Seroprevalenţa la aceştia se ridică la 0,4 până la 17,6% în SUA; 2% în Spania, 5,3% în Italia, 0,2% în Franţa. *Transmiterea pe cale sexuală* are loc de la bărbat la femeie, de la bărbat la bărbat şi mai puţin de la femeie la bărbat (60% de la soţ la soţie şi numai 0,4% de la soţie la soţ). Riscul este mai mic decât în cazul HIV. *Transmiterea verticală*. În Japonia şi Jamaica, transmiterea se face mai ales prin alăptare de la mama infectată la sugar. Acest mod explică transmiterea şi persistenţa în populaţiile izolate, mai ales când alăptatul depăşeşte 6 luni. Eficacitatea transmiterii de la mama infectată la copil este de 25%. Seropozitivitatea copiilor este de 0% în cazurile tată+, mamă–; de 20% în cazurile tată–, mamă+ şi de 28% în cuplurile tată+, mamă+. Copiii alăptaţi cu biberonul au rămas seronegativi, cei alăptaţi la sân au seroconvertit în proporţie de 46%. Riscul creşte dacă încărcarea virală a mamei este mare, mama nu are anticorpi specifici şi concentraţia limfocitelor cu virus, în laptele matern, este ridicată; HTLV-II a fost pus în evidenţă în laptele matern. Transmiterea transplacentară şi perinatală este rară (0,5% *in utero*). În cazul HTLV, transmiterea de la mamă la copil şi cea sexuală nu sunt bine dovedite, dar transmiterea parenterală prin transfuzia de limfocite constituie riscul infectant major alături de toxicomania pe cale intravenoasă. Transmiterea HTLV-II, în cazul drogaţilor, este mai eficace decât în cel al HTLV-I. Deci este certă transmiterea transplacentară, perinatală şi sexuală pentru ambele virusuri, iar prin alăptare se transmite sigur HTLV-I şi probabil HTLV-II.

Prevenţie şi control

Atât prevenţia, cât şi controlul infecţiei cu HTLV-I şi HTLV-II beneficiază de *screening*-ul donatorilor de sânge, îndeosebi în zonele cu endemicitate mare şi intermediară. În zonele cu seroprevalenţă redusă, costurile ridicate fac ca măsura să se aplice de la caz la caz. *Screening*-ul perinatal, pentru a întrerupe transmiterea prin alăptare, aduce mari beneficii, ca şi utilizarea prezervativului şi a seringilor de unică utilizare. Terapia cu agenţii etiotropi nu a dat rezultate. Vaccinul reprezintă încă o speranţă.

Bibliografie

1. Araujo A. de Q., Leite A.C., De Oliveira A.L. *et al.*: Syringodromyelia of HTLV-I – associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. A diagnostic challenge. Case report; *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 1999, 57, 2A, 284-287.
2. Ades A.E., Parker S., Walker J. *et al.*: Human T cell leukaemia/lymphoma virus infection in pregnant women in the United Kingdom: population study; *BMJ*, 2000, 320, 7248, 1497-1501.
3. Black F.L.: Tracing prehistoric migrations by the viruses they carry: human T-cell lymphotropic viruses as markers of ethnic relationships; *Human Biology*, 1997, 69, 4, 467-482.
4. Cabera M.E., Labra S., Ford A., Matutes E.: HTLV-I induced intestinal lymphoma; *Leukaemia & Lymphoma*, 1999, 35, 5/6, 637-640.
5. Carod-Artal F.J., del Negro M.C., Vargas A.P., Rizzo I.: Cerebellar syndrome and peripheral neutropathy as manifestations of infection by HTLV-I human T-cell lymphotropic virus; *Revista Neurol.*, 1999, 29, 10, 932-935.
6. Cartier L., Gormaz A.: Subcortical dementia in HTLV-I tropical spastic paraparesis. Study of 43 cases; *Rev. Med. Chile*, 1999, 127, 4, 444-450.
7. Caterino-de-Araujo A., de los Santos-Fortuna E.: No evidence of vertical transmission of HTLV-I and HTLV-II in children at high risk for HIV-1 infection from Sao Paolo, Brasil; *J. Trop. Pediatr.*, 1999, 45, 1, 42-47.
8. Chassagne-Clement C., Blay J.Y., Treilleux I. *et al.*: Epidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens: données actualisées; *Bull. Cancer*, 1999, 86, 6, 529-536.
9. Coste Joliette, Le Maire J.M., Barin F.: Les virus HTLV-I et HTLV-II. În: *Les virus transmisibles par le sang*; J. Libbey Eurotext, 1996, 149-167.
10. Dipierri J.E., Tajima K., Cartier Robirosa L., Sonoda S.: A seroepidemiological survey of HTLV-I/II carriers in the Puna Jujena; *Medicina*, 1999, 59, 6, 717-720.

11. Dourado I., Andrache T., Carpenter C.L., Galvao-Castro B.: Risk factors for human T cell lymphotropic virus type I among injecting drug users in northeast Brasil: possibly greater efficiency of male to female transmission; *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1999, 94, 1, 13-18.
12. Edlich R.F., Arnette J.A., Williams F.M.: Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I); *J. Emerg. Med.*, 2000, 18, 1, 109-119.
13. Egan J.F., O'Leary B., Lewis M.J. *et al.*: High rate of human T lymphotropic virus type IIa infection in HIV type 1-infected intravenous drug abusers in Ireland; *AIDS Res. Human Retrov.*, 1999, 15, 8, 699-705.
14. Fujiyoshi T., Li H.C., Lou H. *et al.*: Characteristic distribution of HTLV-I and HTLV-II carriers among native ethnic groups in South America; *AIDS Res. Human Retrov.*, 1999, 15, 14, 1235-1239.
15. Giuliani M., Rezza G., Lepri A.C. *et al.*: Risk factors for HTLV-I and II in individuals attending a clinic for sexually transmitted diseases; *Sexually Trans. Dis.*, 2000, 27, 2, 87-92.
16. Holmgren B., Aaby P., Jensen H. *et al.*: Increased prevalence of retrovirus infections among older women in Africa; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1999, 31, 5, 459-466.
17. Lewis M.J., Novoa P., Ishak R. *et al.*: Isolation, cloning and complete nucleotide sequence of a phenotypically distinct Brazilian isolate of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II); *Virusology*, 2000, 27, 1, 142-154.
18. Li H.C., Fujiyoshi T., Lou H. *et al.*: The presence of ancient human T-cell lymphotropic virus type I provirus DNA in an Andean mummy; *Nature Med.*, 1999, 5, 12, 1428–1432.
19. Manns A., Hisada M., La Grenade L.: Human T lymphotropic virus type I infection; *Lancet*, 1999, 353, 9168, 1951-1958.
20. Matsuyama W., Mizoguchi A., Iwami F. *et al.*: Clinical investigation of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection in human T lymphotrophic virus type I carriers; *Thorax*, 2000, 55, 5, 388-392.
21. Mueller E.N., W.A. Blattner: Human T cell lymphotropic viruses. În: *Viral Infections of Humans*, Ewans A.S., Richard A.V., ediția a VIII-a, 1997, 785-813.
22. Murphy E.L., Watanabe K., Nass C.C. *et al.*: Evidence among blood donors for a 30-year-old epidemic of human T lymphotropic virus type II infection in the United States; *J. Infect. Dis.*, 1999, 180, 6, 1777-1783.
23. Murphy E.L., Glynn S.A., Fridey J. *et al.*: Increased prevalence of infectious disease and other adverse outcomes in human T lymphotropic virus type I- and II-infected blood donors. Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS) Study Group; *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 6, 1468-1475.
24. Poljak M., Bednarik J., Rednak *et al.*: Seroprevalence of human T cell leukaemia/lymphoma virus type I (HTLV-I) in pregnant women, patients attenting venereological outpatient services and intravenous drug users from Slovenia; *Folia Biologica*, 1998, 44, 1, 23-25.
25. Peters A.A., Coulthart M.B., Oger J.J., Waters D.J., Crandall K.A., Baumgartner A.A., Ward R.H., Dekaban G.A.: HTLV type I/II in British Columbia Amerindians: a seroprevalence study and sequence characterization of an HTLV type IIa isolate; *AIDS Res. Human Retrov.*, 2000, 16, 9, 883-892.
26. Osame M., Nakagawa M., Umehara F. *et al.*: Recent study on the epidemiology, clinical features and pathogenic mechanisms of HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP) and other diseases associated to HTLV; *J. Neuvirol.*, 1997, 1 (Suppl.3), S50-S55.
27. Salemi M., Vandamme A.M., Desmyter J. *et al.*: The origin and evolution of human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) and the relationship with its replication strategy; *Gene*, 1999, 234, 1, 11-21.
28. Senyuta N., Syrtsev A., Yamashita M. *et al.*: Seroepidemiologic and phylogenetic studies of HTLV-I infection in 2 countries of the Caspian Sea region; *Intern. J. Cancer*, 1998, 77, 4, 488-493.
29. Shibata K., Shimamoto Y., Nishimura T. *et al.*: Ocular manifestations in adult T-cell leukaemia/lymphoma; *Annals Hematol.*, 1997, 74, 4, 163-168.
30. Shimizu K.: High prevalence of HTLV-I infection among the family members of a patient with adult T-cell leukaemia/lymphoma from northeastern Japan; *Amer. J. Hematol.*, 1999, 61, 1, 78-81.
31. Slattery J.P., Franchini G., Gessain A.: Genomic evolution, patterns of global dissemination and interspecies transmission of human and simian T-cell leukaemia/lymphotropic viruses; *Genome Res.*, 1999, 9, 6, 525-540.
32. Takezaki T., Tajima K., Ito S. *et al.*: Short-term breast-feeding may reduce the risk of vertical transmission of HTLV-I; Tsushima ATL Study Group, *Leukaemia*, 1997, 11, Suppl. 3, 60-62.
33. Tosswill J.H., Taylor G.P., Tedder R.S., Mortimer P.P.: HTLV-I/II associated disease in England and Wales, 1993–7: retrospective review of serology requests; *BMJ*, 2000, 320, 7235, 611-612.
34. Trujillo L., Munoz D., Gotuzzo E., Yi A.D.M.: Sexual practices and prevalence of HIV, HTLV-I/II and *Treponema pallidum* among clandestine female sex workers in Lima, Peru; *Sexually Transm. Dis.*, 1999, 26, 2, 115-118.
35. Uchiyama T.: Human T cell leukaemia virus type I (HTLV-I) and human diseases; *Ann. Rev. Immunol.*, 1997, 15, 15-37.
36. Ureta-Vidal A., Angelin-Duclos C., Tortevoye P. *et al.*: Mother-to-child transmission of human T-cell-leukaemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers; *Int. J. Cancer.*, 1999, 82, 6, 832-836.
37. Vandamme A.M., Salemi M., Desmyter J.: The simian origin of the pathogenic human T-cell lymphotropic virus type I; *Trends Microbiol.*, 1998, 6, 12, 477-483.
38. W.E.R. – WHO – Geneva 1992, July, 213-216.
39. Wiktor S.Z., Pate E.J., Rosenberg P.S. *et al.*: Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding; *J. Human Virol.*, 1997, 1, 1, 37-44.
40. Wodarz D., Bangham C.R.: Evolutionary dynamics of HTLV-I; *J. Molecular Evol.*, 2000, 50, 5, 448-455.
41. Zaninovic V.: On the etiology of tropical spastic paraparesis and human T-cell lymphotropic virus-I-associated myelopathy; *Intern. J. Infect. Dis.*, 1999, 3, 3, 168-176.

Infecția cu virusul papilomului uman

Doina Azoicăi

Date generale

Infecția cu virusul papilomului uman (VPU) este o boală infecțioasă, contagioasă, care afectează preferențial epiteliul cutanat și al mucoaselor, caracterizându-se clinic, mai frecvent, prin forme asimptomatice sau de veruci și condiloame genitale, fiind asociat cu o varietate de neoplasm genital. Verucile și condiloamele genitale sunt cunoscute ca entități clinice de mai mult timp, dar etiologia lor virală a fost demonstrată în 1907 de către Cuffio. Descrierea virusului s-a realizat, în 1933, de către Shope, în urma inducerii experimentale a papilomatozei cutanate la iepure. În anul 1956, este semnalată posibilitatea transmiterii virusului de la mamă la copil, în momentul nașterii, fapt demonstrat pentru prima dată de Sedlacek *et al.* (2).

La sfârșitul anilor 1970, o dată cu dezvoltarea metodelor de biologie moleculară și a primelor clonări ale genomului viral în structuri bacteriene, a fost posibilă multiplicarea acestuia *in vitro* și o mai bună cunoaștere a proprietăților sale patogene. În 1976, Misels subliniază rolul VPU în apariția displaziilor cervicale și a condiloamelor acuminate. În 1977, este emisă ipoteza că și alte afecțiuni determinate de acest virus pot prezenta degenerescență malignă, cum ar fi: epidermodisplazia veruciformă Levwandowsky-Lutz (20-40%), condilomatoza gigantă (15-20%), papilomul laringian (1-2%). Woodruft semnalează, în 1980, că celulele din displaziile colului uterin conțin elemente structurale virale, iar Bird, în 1983, evidențiază secvențe ADN de VPU în celulele recoltate de la nivelul colului uterin. În 1983, Kurman și Bard au adus dovezi cu privire la prezența antigenului viral sau a anticorpilor antivirus *papiloma* la persoanele cu cancer genital. Prin metode de microscopie electronică, Beishart *et al.* evidențiază, în 1984, că, în cazul cancerizării epiteliului colului uterin, genomul de VPU se integrează în cromozomul celulei gazdă, în timp ce, în alte infecții cu VPU, acesta rămâne extracromozomial. Tsunocawa *et al.*, prin cercetările din 1986, aduc noi argumente asupra capacității oncogene crescute a VPU – 16 (cit. 2).

Papilomavirus este un microorganism cu largă răspândire, care determină infecții cu o prevalență estimată de 1-30% în populația generală. Acestea pot reprezenta 1 și 3%, dacă sunt depistate prin examen citologic, 5-10%, prin utilizarea testelor ADN, fără a se face apel la metodele de amplificare genică, și 15-30% ca detectare prin Polymerase-Chain-Reaction (PCR) (5).

Infecțiile cu acest virus produse la nivelul regiunii ano-rectale au caracteristici epidemiologice asemănătoare cu bolile transmise sexual (BTS), apreciindu-se că răspândirea lor este mult mai mare, ca urmare a posibilității de evoluție clinică și sub formă asimptomatică. La imunodeprimați, frecvența infecției este crescută atât la receptorii de transplant, cât și la HIV pozitivi, la care nivelul CD4 poate influența receptivitatea pentru VPU.

Efectele gravidității asupra prevalenței cu VPU au făcut obiectul a numeroase studii, ale căror rezultate sunt încă contradictorii. Se consideră că frecvența acestei infecții crește spre sfârșitul sarcinii, fiind cauzată de un VPU cu un puternic potențial oncogen (tipurile HPV-16 și HPV-18). După naștere, prevalența bolii este comparabilă cu cea semnalată la femeile negravide. Această variație în răspândirea infecției după momentul perioadei de graviditate este explicată de fenomenele de imunodepresie tranzitorie, fiziologică și modificările hormonale specifice sarcinii.

Deoarece cercetările seroepidemiologice sunt limitate, din considerente tehnice, se apreciază, estimativ, că prevalența verucilor comune în populația generală ar fi de 25% și mult mai crescută la copii. Verucile plantare sunt larg răspândite, mai ales la adolescenți și adulții tineri. Frecvența vegetațiilor veneriene (condiloame acuminate) a crescut în mod dramatic în ultimii 15-20 de ani, fiind una dintre cele mai răspândite BTS în SUA (3).

Studiile efectuate până în prezent, chiar dacă exprimă numeroase aspecte contradictorii, au relevat faptul că prevalența VPU în cancere este de 85%. Într-o cercetare mondială efectuată de Bosch *et.al.* (1), la 1050 cazuri de cancer invaziv obținute din cazuistica a 32 spitale din 22 de țări, VPU a fost depistat, prin PCR, în 93% dintre probe (866/032). Nu au fost semnalate diferențe semnificative între probele provenind din diverse zone ale lumii, notându-se faptul că VPU-16 a fost cel mai frecvent răspândit, cu excepția Indoneziei, unde predomină tipul 18 (Tabelul I).

Tabelul I

Prevalența diferitelor tipuri de papilomavirus, la 932 cazuri de cancer invaziv (după F.X. Bosch – 1)

Tipuri de papilomavirus	Prevalența (%) la 932 de cazuri cu cancer invaziv
VPU-16	50
VPU-18	14
VPU-45	8
VPU-31	5

Agentul etiologic

Papilomavirusurile aparţin genului A al familiei *Papovaviridae* care include virusurile: *Papilloma, Polyoma 40, Polyomavirus, Vasmolating simian.* Papilomavirus este virusul simian 40, polyomavirus al şoarecelui şi virusurile BK şi JC ale omului. Fiind foarte numeroase, cuprinderea acestor virusuri într-o singură familie, stabilită în 1962, s-a efectuat pe baza criteriilor comune ale caracteristicilor structurale (2).

VPU este lipsit de anvelopă, cu dimensiuni de 50-55 nm diametru, conţinând o moleculă ADN dublu spiralat, compusă din 7.900 perechi de baze. Capsida icosaedrică este formată din 72 capsomere. Prezintă specificitate de specie, iar tehnic, lipsa unui antigen convenabil face dificilă cunoaşterea aspectelor epidemiologice, patogenice, imunologice ale infecţiei, ceea ce împiedică, totodată, stabilirea unor strategii adecvate de prevenţie şi terapie. Determinanţii antigenici specifici de tip sunt repartizaţi la suprafaţa virionului, iar cei specifici de gen se situează în zona internă. Au fost identificate peste 70 tipuri de VPU, dintre care 23 produc infecţiile ano-genitale. Distincţia între diversele tipuri de VPU nu se realizează prin metode serologice clasice, fiind necesare tehnici de hibridare moleculară. Prin definiţie, două tipuri sunt diferite dacă prezintă cel puţin 50% hibridare în condiţii de reasociere (7). Există variaţii de agresivitate între diversele tipuri de VPU, cele cu tropism genital sunt clasificate în două grupuri: VPU cu risc redus de degenerescenţă malignă şi respectiv cu risc crescut, iar după T.W. Park (5), în trei grupuri: cu risc redus, înalt şi intermediar (Tabelul II).

Condiloamele fără atipie sunt produse de VPU cu potenţial redus oncogen (VPU-6, VPU-11), spre deosebire de carcinoamele invazive ale colului uterin, asociate cu tipurile înalt oncogene (VPU: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52).

Alături de caracteristicile de specie şi de tip, se remarcă tropismul tisular particular al acestor virusuri pentru celulele malpighiene din piele şi mucoase. Aceasta determină asocierea fiecărui tip cu o localizare anatomică şi leziuni specifice (Tabelul III). Există o mare variaţie între cantitatea de virus produs prin mecanismul de replicare şi caracteristicile leziunilor: virionii sunt foarte numeroşi la nivelul verucilor plantare şi în număr mai redus în condiloamele genitale sau în leziunile din papilomatoza laringiană. VPU are particularitatea de a rămâne în formă latentă în celule, genomul său persistând fie sub formă episomică, fie integrat în genomul gazdei. Evoluţia infecţiilor poate fi

Tabelul II

Clasificarea diverselor tipuri de papilomavirus cu tropism genital după riscul de degenerescenţă malignă (după J. Derrien – 5)

Potenţialitatea de degenerescenţă	Tipul de papilomavirus
Clasificarea în 2 grupuri:	
VPU cu risc redus	VPU: 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 55
VPU cu risc crescut	VPU: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Clasificare în 3 grupuri*	
VPU cu risc redus	VPU : 6, 11, 42, 43, 44
VPU cu risc crescut	VPU : 16, 18, 31
VPU cu risc intermediar	VPU : 33, 35, 39, 51, 52

*Clasificare după T.W. Park, Fujiwara H., Wright T.C.: Molecular biology of cervical cancer and its precursors; *Cancer*, 1995, 76, 1902-1913.

Tabelul III

Diferitele tipuri de papilomavirus asociate cu o anumită localizare anatomică a leziunilor specifice (după S. Douvier, R.C. Reichman – 6, 12).

Localizare	Leziuni asociate zonei anatomice	Tipul de papilomavirus
Genital	Condiloame exofitice	6, 11, 42, 54
	Condiloame plane	6, 11, 16, 18, 31
	Condiloame acuminate	6, 11, 40-45, 51
	Boala Bowen, Papuloza boweniană	16
	Tumora Bushke-Lowenstein	6, 11
	Neoplazia intraepitelială:	
	– leziuni de grad redus;	6, 11, 16, 18
	– leziuni de grad înalt;	16, 18, 31, 33, 35, 45
	– carcinom invaziv	16, 18, 31, 45
Laringian	Papilomatoza laringiană	6, 11
	Hiperplazia epitelială focală Heck	13, 32
Oral	Veruci comune ale gurii	7
Conjunctival	Papilomatoza conjunctivală	6, 11
Tegumentar	Veruci plantare profunde	1, 2, 4, 41
	Veruci plane	3, 10, 27, 41
	Veruci intermediare	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17,
	Epidermoliza veruciformă	19-25, 36, 46, 47.

variabilă, cu eliminarea sau persistenţa virusului, ceea ce, din punct de vedere epidemiologic, constituie o particularitate importantă, deoarece determină starea de purtător, sursă de VPU.

Procesul epidemiologic

Caracteristicile de latenţă şi persistenţă ale VPU, în unele cazuri şi după vindecarea clinică, fac posibilă existenţa **surselor de virus** printre bolnavii simptomatici, cu o formă de infecţie cutanată, mucoasă (ano-genitale sau extragenitale), cât şi a purtătorilor foşti bolnavi, între care sunt de menţionat cazurile de cancer intraepitelial (genital, laringian, oral etc.). Eliminarea virusului de către surse se poate realiza, după localizarea infecţiei, prin secreţiile orofaringiene, genitale şi cele din leziunile cutanate (11).

Transmiterea VPU se poate realiza *direct*, prin contact sexual sau chiar prin autoinoculare, traumatismele minore locale având un rol important în contaminare. Infecţia încadrată în categoria BTS are o frecvenţă mai crescută, ca urmare a acestui mod de contaminare, cu cât numărul partenerilor sexuali este mai mare. Acest lucru poate explica faptul că îmbolnăvirile au un vârf al incidenţei la 16-25 de ani, practic după debutul vieţii sexuale, şi prevalenţa se diminuează cu vârsta, ca urmare a stabilităţii sexuale, expunând mai puţin individul la riscul de contaminare (8). Transmiterea directă de la mamă la făt a fost pusă în evidenţă prin detectarea ADN-ului viral (tehnici PCR) la copilul născut din mamă contaminată, mai mult de jumătate dintre aceştia rămânând purtători şi după 6 luni de la naştere (14). Riscul de transmitere, pe această cale, este proporţional cu cantitatea de virus la nivel genital, dar poate fi potenţial crescut şi în infecţiile materne asimptomatice. Cea mai posibilă contaminare a fătului este produsă în timpul naşterii, fiind implicate papilomavirusurile 16 şi 18, dar şi transplacentar, fapt confirmat de prezenţa VPU în lichidul amniotic, în absenţa ruperii membranelor la femeile cu infecţie la nivelul colului uterin. Alte argumente care sprijină această ipoteză de transmitere verticală, intrauterină, sunt aduse prin existenţa cazurilor de infecţie laringiană la nou-născut sau detectarea virusului în sângele din cordonul ombilical (15). În perioada postnatală, concomitent cu modul direct de transmitere a virusului, sunt raportate şi posibilităţi *indirecte*, prin obiecte contaminate (îmbrăcăminte) sau cu ocazia bolii comune a copilului cu părintele infectat (4). Nu a fost confirmată transmiterea virusului prin intermediul gameţilor sau prin laptele matern (7). În prezent, numărul mare al copiilor agresaţi sexual a făcut posibilă creşterea frecvenţei infecţiei la această vârstă, produsă pe cale sexuală (2). O modalitate indirectă posibilă, dar mai rar semnalată, este cea prin inocularea VPU prin vectorii biologic pasivi (12).

Receptivitatea la infecţia cu VPU este generală. Experimental, s-a dovedit că administrarea de seruri de la animale imunizate cu virion fragmentaţi provoacă numeroase reacţii încrucişate. Cele mai multe studii imunologice au fost dificil de interpretat, încât nu se poate preciza dacă în infecţia cu VPU există o reacţie specifică de tip. Totuşi, au fost puşi în evidenţă anticorpi de tip IgG şi IgM, chiar dacă respectivele persoane nu au prezentat o infecţie acută clinic manifestă. Există dovezi că în mecanismul de apărare este implicată şi imunitatea mediată celular, fapt demonstrat de receptivitatea crescută a persoanelor cu acest tip de imunodepresie. Deoarece este confirmat faptul că există o perioadă lungă de latenţă între infecţia cu VPU şi cancerizare, cât şi o probabilitate de evoluţie, cu un grad înalt sau redus de degenerare, este admis faptul că, pe lângă caracteristicile de receptivitate ale fiecărui individ, mai intervin şi alţi factori în malignizare. Dintre aceştia sunt de menţionat: infecţia cu virusul *Herpes simplex*, cu rol de promotor al transformării maligne a celulelor infectate cu VPU; tabagismul ca factor indirect, care se asociază şi cu un comportament sexual cu risc; contraceptivele orale; alterările cromozomiale; eterozigotismul, prin mutaţia unei alele a genei de supresie tumorală care se însoţeşte de deleţia alelei netransferate; rolul protooncogenelor celulare *c-my* şi *c-Ha-ras* (13).

Semne clinice de recunoaştere

Până la jumătatea anilor '70, când nu se cunoştea diversitatea tipurilor de VPU, nu se putea face o diferenţiere netă între semnele clinice şi anatomopatologice. În prezent, este confirmat faptul că semnele specifice în infecţia cu VPU sunt direct condiţionate de tipul de virus şi localizarea infecţiei.

Leziunile cutanate. Verucile sunt principala manifestare cutanată a infecţiei cu VPU, ele dezvoltându-se endofitic (veruci plantare – VPU-1 sau VPU-2), exofitic (veruci vulgare – VPU: 1, 2, 4, 7) sau plane (VPU 3). Epidermoliza veruciformă este o boală rară, autosomal dominantă, care se caracterizează printr-o infecţie cutanată cronică produsă de VPU cu potenţial oncogen (VPU 5, 8). *Verucile comune (Verrucae vulgaris)* apar la nivelul mâinii, prezentând o culoare de la deschis spre brun, având aspect de papule hiperkertozice. *Verucile plantare (Verrucae plantaris)* diferă de alte tipuri de veruci, fiind dureroase şi diferenţiate de o calozitate prin gratajul suprafeţei care relevă capilarele trombozate, uşor sângerânde. *Verucile plane* (*Verrucae plana*) sunt mai frecvente la copil, fiind prezente la nivelul feţei, gâtului, toracelui şi pliurilor de flexie ale membrelor.

Leziuni mucoase. *Condiloamele ano-genitale* (vegetaţii veneriene) se manifestă la femei prin apariţia de condiloame acuminate, în regiunea ano-vulvară, care au aspect de proliferări epiteliale exofitice, voluminoase şi uşor de identificat. Perioada de incubaţie este de 6 luni şi apar asociate şi cu alte manifestări ale unor BTS. Sunt produse de VPU-6 şi 11, având o evoluţie benignă, spre vindecare, cu excepţia perioadei de graviditate sau a imunodepresiei. *Tumorile intraepiteliale de col uterin* pot fi clasificate, după sistemul Bethesda, ca leziuni intraepiteliale epidermoide de grad redus şi înalt, leziuni viro-induse şi ca o categorie recent definită denumită ASCUS (Atypical Squamous Cells of Underminated Significance), reprezentată de leziuni celulare nespecifice (Tabelul IV). Cele mai frecvente tipuri, de VPU cu un potenţial oncogen crescut sunt: 16, 18, 31, 33, promotoare ale cancerului invaziv de col uterin.

Alte localizări ano-genitale se pot întâlni la nivelul vaginului, vulvei, perineului, canalului anal şi penisului şi pot fi sediul unor leziuni intraepiteliale generate de VPU. Papuloza bowneoidă, exprimată prin leziuni vulvare (VPU-6), apare la femeile tinere şi are evoluţie

Tabelul IV
Corespondența dintre diversele clasificări ale diagnosticului citologic în cancerul de col uterin produs de papilomavirus
(după J. Derrien – 5)

Tipul epiteliului	Diagnostic	OMS*	Richart**	Sistem Bethesda***
Epiteliu malpighian	Normal	Normal		Normal
	Leziuni benigne: inflamatorii cicatriceale reacționale	Leziuni benigne: inflamatorii reacționale cicatriceale		Leziuni benigne: inflamatorii reacționale cicatriceale
	Atipie celulară cu semnificație nedeterminată			ASCUS****
		Condilom plan (1974) Displazie ușoară Displazie medie Displazie severă și cancer *in situ*	CIN1 CIN2 CIN3	Leziuni de grad înalt
	Cancer malpighian invaziv	Cancer malpighian invaziv	Cancer malpighian invaziv	Cancer malpighian invaziv
Epiteliu glandular	Atipie celulară cu semnificație nedeterminată			AGUS*****
	Cancer glandular			Cancer glandular

*Clasificare OMS (1961) – histologie; **Clasificare Richart (1967) – concept histo-evaluativ al leziunilor malpighiene preinvazive; ***Sistem Bethesda (1988) – clasificare histochimică; ****ASCUS – Atypical squamous cell of undetermined significance; *****AGUS – Atypical glandular of undetermined significance.

benignă, cu risc de inducere a unui cancer invaziv în proporție de 10%. Boala Bowne se manifestă mai ales la femeia vârstnică, după menopauză. Tumora Burshke-Löwenstein se asociază infecției cu VPU-6, fiind un condilom gigant, cu potențial invaziv local, dar nemetastazic.

Alte localizări extragenitale sunt cele care se pot întâlni la nivelul mucoasei orale și laringiene sub formă de condiloame bucale, ca urmare a transmiterii oro-genitale; papilomatoza floridă localizată la nivelul buzelor, mucoasei linguale, gingivale sau palatine. Papilomatoza laringiană prezintă un prognostic vital rezervat, întâlnindu-se la copiii de 5 ani sau la adulții de 20-40 de ani. Aceste leziuni produse de VPU 6 și 11 sunt exofitice, pediculate, solitare sau multiple, determinând modificarea vocii sau detresă respiratorie. Ablația chirurgicală sau radioterapia favorizează reapariția și extinderea leziunilor. La copil, ele pot fi consecința contaminării intrauterine sau în timpul nașterii (16).

Prevenția și combaterea

Se apreciază că, în prezent, nu există metode eficiente de prevenție a infecției cu VPU, recomandările constând în evitarea contactului cu leziunile contaminante. Sunt utile măsurile comune aplicate în cazul tuturor BTS, între care metodele de contracepție mecanică, care pot fi utilizate pentru evitarea transmiterii VPU la partenerii sexuali. Pentru prevenirea cancerului genital la femeile infectate cu VPU este recomandată următoarea strategie de supraveghere: toate femeile care au avut vegetații veneriene trebuie să facă colposcopie anual, timp de 5 ani, pentru depistarea și tratarea eventualelor leziuni precanceroase induse de VPU; la persoanele fără vegetații în antecedente, sunt recomandate controale periodice, cu următoarea succesiune: examene citologice ale colului uterin pentru depistarea anomaliilor; în caz de rezultat pozitiv, se recomandă examen colposcopic pentru depistarea VPU oncogene și biopsie; examen citologic asociat cu depistarea virusurilor oncogene și, acolo unde acestea sunt prezente, se asociază examenul citologic (2).

Cercetările cu privire la eficiența unor preparate *vaccinale* sunt încă în faza de experiment și vizează: elaborarea unui vaccin în scop prevențional, capabil să inducă răspunsul specific, protector prin anticorpi locali, la nivelul mucoasei genitale; el va fi constituit din proteine recombinante ale capsidei (L1, L2) și obținerea unor vaccinuri cu rol prevențional-curativ prin inducerea unei puternice citotoxicități legate de LT; proteinele virale utilizate sunt cele de capsidă L1 și proteinele transformante E6 și E7. Dificultățile în calea preparării vaccinurilor constau în lipsa unor modele animale adaptabile la om și ca urmare a existenței specificității antigenice crescute ale țesuturilor la diversele tipuri de VPU.

Bibliografie

1. Bosch F.X., Manos M.M. *et al.*: Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer a worldwide perspective; *J. Nat. Cancer Inst.*, 1995, 87, 796-802.
2. Bucur Gh., Ciurcăneanu C.: *Bolile transmisibile pe cale sexuală*; Ed. Celsius, Bucureşti, 2000.
3. Burger M.M. : Compte rendu du 2e Congrès international sur les *Papillomavirus* en pathologie humaine; *Lettre Gynécol.*, 1994, 194, 6-8.
4. Cason J., Kaye J.N., Jewers R.J. *et al.*: Perinatal infection and persistance of human papillomavirus types 16 and 18 in infants; *J. Med. Virol.*, 1995, 47, 209-218.
5. Derrien J.: Les papillomavirus dans la genèse des cancers du col utérin; *Conc. Méd.*, 2000, 122, 3, 165-172.
6. Douvier S., Dalac S., Denuit C.: Infections à papillomavirus. În: *Encyclopédie médicale et chirurgicale; maladies infectieuses*; Ed. Techniques, Paris, 1992, 8412 A10.
7. Douvier S., Pothier P.: Papillomavirus. În: *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*; François D. (coord.), Ed. John Libbey Eurotext, Paris, 1999, 277-289.
8. Jondet M.: Epidémiologie du cancer du col; *Actual. Reprod. Hum.*, 1996, 3, 84-85.
9. Koutsy L.A.: Epidemiology of genital human papillomavirus infection; *Epidemiol. Rev.*, 1988, 10, 122-128.
10. Monsonego J.: Rôle des papillomavirus dans l'oncobiologie des cancers du col utérin et de leurs précurseurs; *Presse Méd.*, 1993, 22, 460-462.
11. Reichman R.C., Bonnez W.: Papillomaviruses. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L. *et al.* (coord.), Ed. Wiley, New York, 1990.
12. Reichman R.C.: Infections à papillomavirus humains. În: *Principes de Médecine Interne*; T.R. Harrison (coord.), Ed. Flammarion, Paris, 1992, 741-743.
13. Schiffman M.H., Brinton L.A.: The epidemiology of cervical carcinogenesis; *Cancer*, 1995, 76, 1888-1901.
14. Teuti P., Zappatore R., Migliora P. *et al.*: Latent human papillomavirus infection in pregnant women at term: a case-control study; *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 277-280.
15. Tseng C.J., Lin C.Y., Wang R.L. *et al.*: Possible transplacental transmission of human papillomaviruses; *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1992, 166, 35-40.
16. Vasseur M.: *Papillomavirus.* În: *Les virus oncogènes*; Ed. Herman, Paris, 1989, 189-229.

Febrele hemoragice determinate de virusuri transmise prin insecte hematofage

Luminiţa Smaranda Iancu

Date generale

Termenul de febre virale hemoragice (FVH) se referă la un grup de boli determinate de virusuri aparţinând mai multor familii distincte: *Arenaviridae, Filoviridae, Bunyaviridae, Flaviviridae* (Tabelul I).

Iniţial, grupul FVH era legat de arbovirusuri (*arthopode borne viruses*), denumire neacceptată în prezent de taxonomişti, dar încă în uz, măcar din considerente practice şi didactice. Arbovirusurile sunt virusuri ARN, învelite, dependente de o gazdă considerată sursă naturală. Pentru virusurile febrelor hemoragice (VFH), aceste gazde sunt reprezentate de diferite specii de animale sau insecte şi, de aceea, majoritatea infecţiilor sunt considerate zooantroponoze. Principalele animale implicate sunt: şobolanul de bumbac, şoarecele de câmp, dihorul, iar dintre artropode, ţânţarii şi căpuşele. Pentru unele febre hemoragice (de exemplu, febra Ebola sau Marburg) sursa naturală rămâne necunoscut. Distribuţia geografică a FVH este dependentă de animalul-gazdă şi de circulaţia vectorului care, în general, are o anumită zonă de distribuţie faţă de rozătoarele ce prezintă o răspândire universală. Febrele hemoragice sunt boli infecţioase care evoluează diferit, de la infecţii inaparente şi forme medii până la cele severe, cu deces. Tabloul clinic este caracterizat prin debut brusc cu febră, cefalee, mialgii, exantem şi, relativ frecvent, prin hemoragii multiple cu evoluţie posibil fatală. Rata letalităţii este variabilă (5 şi 90%) (4 , 8, 11, 12).

Tabelul I
Agenţi etiologici ai febrelor hemoragice

Boala	Agent etiologic	Familia	Vector/ transmitere	Distribuţie geografică
Febra galbenă	V. amaril	*Flaviviridae*	ţânţar *Aedes aegypti*	Africa Centrală şi de Vest, America Centrală şi de Sud
FH denga *	Virusul denga (4 tipuri)	*Flaviviridae*	ţânţar	Africa, Asia, America Centrală şi de Sud, Pacific, Australia
Boala pădurii Kyasanur	Virusul bolii pădurii Kyasanur	*Flaviviridae* (fostul grup B al arbovirusurilor)	căpuşă	India (districtul Karnataka)
FH de Omsk	Flavivirus	*Togaviridae*	căpuşă	Vestul Siberiei (Omsk), Novosibirsk, Kurgan, Tjumen
FH de Crimeea-Congo	V. febrei de Crimeea-Congo	*Bunyaviridae* grupul *Nairovirus*	căpuşă (genul *Hyalomma*)	Africa, ex-Uniunea Sovietică
FH de Chikungunya	V. Chikun-gunya	*Togaviridae*	ţânţar	Africa, Asia de Sud-Est, Pacific
Febra de Marburg	V. Marburg	*Filoviridae*	contact cu maimuţe (*Cercopitecus aethiops*)	Cazuri de import în Europa Africa Centrală şi de Est (Kenya, Uganda – peştera Kitum, muntele Elgon – Africa de Sud, Zimbabwe)
Febra Ebola	V. Ebola	*Filoviriade* subtipurile Sudan şi Zair	gazdă naturală? contact cu sânge contaminat	Sudan, R.D.Congo şi probabil în Republica Central Africană, Gabon, Nigeria, Coasta de Fildeş, Liberia, Camerun, Kenya
FH cu sindrom renal	V. Hantaan	*Bunyaviridae*	contact cu rozătoare	Coreea, Japonia, Europa de Est

* FH : febră hemoragică

Febra galbenă

Date generale

Febra galbenă (FG) este o boală virală care evoluează epidemic în Africa şi America de Sud, fiind descrisă în urmă cu aproximativ 400 de ani. Denumirea de „febră galbenă" este legată de icterul prezent la unii pacienţi. Deşi de mai bine de 60 de ani există un vaccin pus la punct, numărul persoanelor infectate cu acest virus rămâne crescut şi, de aceea, febra galbenă continuă să reprezinte o serioasă problemă de sănătate publică. Prezenţa surselor de virus a fost semnalată în zone tropicale ale Africii şi America. În secolul al XIX-lea boala a evoluat şi în Europa, Insulele Caraibe şi în America Centrală şi de Nord (3, 4, 7, 11). În prezent, circulaţia virusului febrei galbene este semnalată doar sporadic, dar se menţine riscul potenţial pentru o evoluţie epidemică.

Agentul etiologic. Virusul febrei galbene (VFG) este inclus în familia *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*. În regiunea Africii de Est şi de Vest, circulă două tipuri de virus, genetic distincte (numite topotipuri). În America de Sud au circulat două tipuri diferite, dar, din 1974, unul singur a fost identificat ca agent etiologic al izbucnirilor epidemice. Deşi există tipuri diferite antigenic, vaccinul anti-VFG este unic, sigur şi eficient în proporţie de 95%. VFG este sensibil la căldură, fiind distrus în 10 minute la 60° C şi la radiaţiile ultraviolete şi gamma. Este sensibil la acţiunea hipocloritului de sodiu 1%, glutaraldehidei 2%, formaldehidei 3-8%, peroxidului de hidrogen 2-3%, soluţiilor alcoolo-iodate etc. VFG este inactivat şi de solvenţii organici şi detergenţi care acţionează asupra învelişului lipidic. Virusul nu supravieţuieşte în mediul extern, în afara gazdei (1, 4, 11).

Procesul epidemiologic

Principalele **surse de virus** sunt reprezentate de oameni, maimuţe şi ţânţari. În zonele urbane, sursa este reprezentată de om şi ţânţari, iar în zonele împădurite sunt recunoscute ca surse maimuţele, unele marsupiale şi ţânţarii de pădure. Virusul este **transmis** de la un animal la altul pe cale orizontală sau prin ţânţari, în timpul prânzului hematofag. Pentru ţânţari s-a descris şi transmiterea verticală, transovariană, prin ouă contaminate. Ouăle sunt rezistente la uscăciune şi persistă în stare dormantă, pentru a redeveni active o dată cu anotimpul umed. În acest fel, ţânţarii asigură transmiterea VFG de la un an la altul. Speciile de ţânţar care transmit VFG sunt fie specii „domestice", care trăiesc în

jurul locuințelor umane, fie „sălbatice", care supraviețuiesc în junglă, fie „semi-domestice", care pot trăi în ambele condiții (6, 11, 12). Transmiterea prin diferiți vectori a permis clasificarea formelor clinice de boală : silvatică, urbană și mixtă. ***Forma silvatică*** (sau de junglă) este întâlnită în jungla tropicală; boala este întâlnită la maimuțe infectate de țânțari. Transmiterea de la o maimuță la alta este posibilă prin intermediul țânțarilor, iar omul este accidental infectat, înregistrându-se cazuri sporadice de boală. ***Forma urbană*** poate înregistra epidemii importante. Țânțarii, în special cei din specia *Aedes aegypti*, transmit boala de la o persoană la alta. ***Forma intermediară*** este semnalată în zonele umede sau semiumede ale savanei africane, unde se înregistrează epidemii neextensive, spre deosebire de cele urbane, dar care înregistrează puține cazuri fatale. Țânțarii domestici infectează atât oamenii, cît și maimuțele. Aceste zone, numite și „arii de emergență", se caracterizează prin contactul oamenilor cu țânțarii infectați, ceea ce explică apariția bolii la om. Acest model epidemiologic a fost cel mai frecvent raportat în ultimii ani în Africa. Într-un mediu adecvat ca aglomerări urbane importante, o populație nevaccinată și prezența țânțarilor domestici, acest tip de boală se poate manifesta prin epidemiile de tip urban (3, 8, 10, 11).

Receptivitatea. Epidemiile din Africa afectează mai ales copiii. Anual se raportează între 500 și 5.000 de cazuri, deși este cel mai probabil ca acest număr redus să fie consecința unor subraportări; experții OMS estimează că numărul real, anual, de îmbolnăviri este de aproximativ 200.000. Ponderea pentru cele două regiuni afectate este diferită, 90% dintre cazuri înregistrându-se în Africa, iar restul de 10% în America, unde evoluția bolii a fost semnalată în cel puțin 10 țări. În Africa, evoluția cazurilor a devenit epidemică, mai ales în ultimul timp, în țări cum ar fi Nigeria. Deși este o boală pentru prevenția căreia dispunem de un vaccin eficient, copiii continuă să fie afectați; 50% dintre cazuri, în Nigeria, sunt copii, iar rata de atac, pentru cei sub 15 ani, a fost de 187/100.000, pentru ca în alte țări ale Africii, aceasta să fie 1.100 cazuri/100.000. (11, 13). În America, peste 80% dintre cazuri sunt forme silvatice și afectează mai ales adulții, fiind considerată o boală „ocupațională", semnalată îndeosebi la lucrătorii forestieri. În America, rata infecțiilor anuale este de 154 cazuri/100.000 persoane. În 1995, în Peru, s-a raportat cea mai mare epidemie de febră galbenă după 1950, cu o rată a mortalității de 38%, iar recent, în 1999, în Bolivia, s-a înregistrat prima epidemie de febră galbenă urbană din ultimii 45 de ani. În 1999 și 2000, în Brazilia s-a înregistrat cea mai extinsă epizootie din ultimii ani, din cauza reintroducerii în circulației a țânțarilor din specia *Aedes aegyptius*. Prezența urbană și în America de Sud evidențiază riscul posibil al evoluției acestei forme în orice regiune de pe glob, inclusiv în Asia, unde trăiește această specie de țânțari (10, 11).

Semne clinice de recunoaștere

Perioada de incubație în cazul febrei galbene este de 3-6 zile de la înțepătura țânțarului infectant. Formele clinice pot fi variate: de la cazuri asimptomatice de infecție, până la forme grave, hemoragice, mortale. Aproximativ 15% dintre infectați prezintă un tablou clinic manifest, care evoluează în trei faze: *perioada de invazie* cu viremie, de 1-3 zile, cu debut brusc însoțit de febră, frisoane, cefalee, lombalgii și anorexie; remisiunea, care durează 24 de ore, și „perioada de intoxicație", care durează 3-5 zile și este caracterizată prin: dureri abdominale importante, icter, insuficiență renală și hepatică, iar în cazurile severe, hematemeză. Letalitatea poate atinge 50% în cazurile severe, cu o medie de 20% pentru celelalte forme de manifestare. De regulă, decesul se înregistrează în a 10-a zi de boală, prin colaps circulator, delir și comă (8, 11, 12).

Prevenția

Măsurile generale, comune, de prevenție includ acțiuni pentru reducerea densității țânțarilor. Astfel, în Brazilia, specia de țânțar *A. aegypi* a fost, practic, eliminată în anii '70, dar, în ultimii ani, prezența acesteia a fost din nou semnalată, ceea ce explică reemergența bolii. *Prevenția specifică* împotriva FG se realizează cu un *vaccin viu atenuat*, care conferă protecție de cel puțin 90%, instalată la aproximativ 10 zile de la adminstrare și cu o durată de cel puțin 10 ani. În foarte puține cazuri a fost semnalată encefalita la sugari. De asemenea, s-au mai notat reacții adverse la vârstnici, însă acestea sunt minore comparativ cu beneficiul enorm al imunizării. Din peste 300 milioane persoane vaccinate, foarte rar s-au semnalat reacții adverse majore. Este unanim acceptată necesitatea vaccinării persoanelor care călătoresc în zone endemice. Administrarea de imunoglobuline nu interferează cu răspunsul imun. CDC Atlanta nu deține listele persoanelor vaccinate; de aceea, dacă o persoană vaccinată prezintă riscul de a contacta boala, va primi o nouă doză de vaccin, la interval de 10 ani. Nu pot fi vaccinați: copiii sub vârsta de 6 luni, gravidele, persoanele alergice la proteinele din ou, deoarece vaccinul este preparat pe ouă embrionate. Imunosupresații (bolnavi de SIDA, leucemicii, etc.) nu pot fi vaccinați, în schimb infectații cu HIV pot primi vaccinul, dacă riscul expunerii nu poate fi înlăturat (5, 7, 9, 13).

Combaterea

Presupune, în principal, neutralizarea vectorilor și depistarea activă a cazurilor de boală, în context epidemic. Deși febra galbenă este o boală rareori semnalată la turiști, majoritatea țărilor impun obligativitatea vaccinării, pe lângă măsurile nespecifice de evitare a contactului cu țânțarii, prin utilizarea de insecticide și a hainelor de protecție impregnate cu repelenți. Febra galbenă face parte din cele trei boli infecțioase care se supun regulilor internaționale de sănătate (împreună cu holera și ciuma) și de aceea OMS recomandă raportarea oricărui caz de febră galbenă în primele 24 de ore de la înregistrare (11, 13). Tabloul clinic al bolii nu permite un diagnostic de certitudine, de aceea, în suspiciunea de febră galbenă, confirmarea prin investigații de laborator se impune. *Diagnosticul* va fi efectuat numai în laboratoare cu nivel de siguranță microbiologică 4, de persoane vaccinate anti-febră galbenă. Identificarea virusului este posibilă după cultivarea pe culturi de celule de maimuță – *Vero*, rinichi de porc – PS sau animale de laborator, cum ar fi șoarecele sugar, de 1-3 zile. *Diagnosticul direct* este posibil, de asemenea, și prin tehnci de biologie moleculară (RT-PCR) sau

evidențierea genomului viral, în hepatocite, prin hibridizare *in situ*. *Diagnosticul indirect* este posibil prin evidențierea anticorpilor de clasă IgM, specifici fazei acute (prin ELISA sau IF) și cu sensibilitate și specificitate mai redusă, prin reacția de inhibare a hemaglutinării sau reacția de fixare a complementului, pe baza dinamicii semnificative sau a seroconversiei. Anticorpii IgG pot fi evidențiați tot prin ELISA sau, mai bine, utilizând un test de neutralizare. (5, 11)

Bibliografie

1. Ciufecu E.S.: Familia *Flaviviridae*. În: *Compendiu de virusologie medicală*; Editura Fundației „România de mâine", București, 1995, 197-199.
2. Ivan A., Azoicăi D.: Vaccinarea anti-febră galbenă. În: *Vaccinologie*, A. Ivan, D. Azoicăi; Ed. Polirom, Iași, 1995, 174-176.
3. Monath T.P.: Yellow fever: Victor, Victoria? Conqueror, conquest? Epidemics and research in the last forty years and prospects for the future; *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 1991, 45, 1, 1-43.
4. Monath T.P., Heinz F.X.: Flaviviruses. În: *Fields Virology*, Fields, Knipe, Howley (coord.), ediția a III-a, vol. 1, Lippincott-Raven, 1996, 1016-1021.
5. Osei-Kwasi M., Dunyo S.K., Koram K.A. *et. al.*: Antibody response to 17D yellow fever vaccine in Ghanaian infants; *Bull WHO*, 2001, 79, 11, 1056-1059.
6. Robertson, S.E., Hull, B.P., Tomori, O. *et al.*: Yellow fever: A decade of reemergence; *J. Am Med Ass.*; 1996, 276, 14, 1157-1162.
7. Sanders E.J., Tukei P.M.; Yellow fever: an emerging threat for Kenya and other East-African countries; *East. Afr. Med. J.*, 1996, 73, 1, 10-12.
8. Teodorovici Gr.: Febra galbenă. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Ed. Medicală, București, 1978, 377-381.
9. Tomori O.: Impact of yellow fever on the developing world. Advances in Virus Research; 1999, 53, 5-34.
10. Tsai T.F.: Yellow fever; *Bull. WHO*, 1998, 76, 2, S158.
11. Tsai T.F.: Flavivirus (Yellow Fever, Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever, Japanase Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis). În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell, Bennet, Dolin (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1714-1735.
12. Voiculescu M.Gh.: Febrele hemoragice (privire generală). În: *Boli infecțioase*, Ed. Medicală București, vol. 2, 1990, 800-805.
13. *** Yellow fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee Immunization Practices (ACIP); *MMMR*, 1990, 39, RR-6, 1-6.

Febra hemoragică denga

Date generale

Denga este o infecție transmisă prin intermediul țânțarilor care a devenit o problemă de sănătate publică la nivel mondial. Boala este răspândită în regiunile tropicale și subtropicale, mai ales în zonele urbane și periurbane. Febra hemoragică denga (FHD) este o complicație potențial letală a bolii, descrisă inițial în anii '50, iar astăzi reprezintă una dintre principalele cauze de mortalitate la copii, în multe țări ale Asiei. Prevalența bolii a crescut dramatic în ultimii ani, devenind endemică în peste 100 de țări din Africa, cele două Americi, Estul Mediteranei, Asia de Sud-Est și Pacificul de Vest. Înainte de 1970, numai 9 țări raportaseră epidemii de FHD, numărul acestora crescând de peste patru ori după 1995. În prezent, se estimează că aproximativ 2/5 din populația lumii este supusă riscului de a face denga, iar OMS apreciază că numărul anual de cazuri ar putea ajunge la 50 de milioane (1, 2, 8, 9).

Agentul etiologic

Virusul FHD aparține familiei *Flaviviridae*, genului *Flavivirus*; este sferic, învelit, de 40-50 nm diametru, cu genom ARN monocatenar, cu sens pozitiv și simetrie icosaedrică a capsidei. Din punct de vedere antigenic, s-au descris 4 serotipuri de virus 1, 2, 3, 4. Cele patru serotipuri prezintă mulți epitopi antigenici comuni, ceea ce duce la numeroase reacții încrucișate în diagnosticul serologic, care devine astfel inoperabil. Infecția cu un serotip induce o imunitate de durată, fără însă a conferi imunitate încrucișată pentru celelalte serotipuri. În acest fel, o persoană care trăiește într-o zonă endemică pentru denga poate fi infectată repetat de-a lungul vieții (2, 9). Virusul este sensibil la acțiunea decontaminanților uzuali: alcool 70%, hipoclorit de sodiu 1% sau glutaraldehidă 2% (1, 9)

Procesul epidemiologic

Sursa de virus este reprezentată de om, maimuțe și țânțari; transmiterea transovariană asigură persistența virusului, iar glandele salivare produc secreții infectante. Virusul FHD se transmite îndeosebi prin țânțarii din specia *Aedes aegypti*, la care se pot adăuga alte specii (de exemplu, *Stegomya* spp). Ouăle de *A. aegypti* supraviețuiesc timp îndelungat, uneori și un an, la uscăciune (10). **Modurile și căile de transmitere:** VFHD este transmis la om prin înțepătura țânțarului infectat. Femela devine sursă de virus în timpul „prînzului", infectându-se inițial de la un bolnav, iar apoi, tot restul vieții, transmite boala la gazde receptive. Femela infectată poate transmite virusul, transovarian, generației următoare, însă un asemenea mecanism nu a fost bine documentat pentru om, care este principala gazdă, deși, în unele zone de pe glob, maimuțele joacă un rol important în replicarea virusului,

fiind, probabil, sursă de virus pentru cele indemne. Viremia durează 2-7 zile, în paralel cu evoluția febrei, iar țânțarii se pot infecta în această perioadă. Ciclul maimuțe-țânțari este frecvent implicat în transmiterea VFHD în zone ale Africii de Vest și în sud-estul Asiei și mai puțin în alte zone. **Receptivitatea** este generală, reinfecțiile cu alte serotipuri fiind posibile. **Formele de manifestare ale procesului epidemic:** majoritatea infecțiilor sunt sporadice, dar s-au semnalat și izbucniri epidemice (1, 8, 9, 11).

Semne clinice de recunoaștere

Febra denga este o boală care seamănă, din punct de vedere clinic, cu gripa, copiii fiind cel mai frecvent afectați. Letalitatea are valori reduse, în schimb, FHD este o formă de evoluție potențial fatală a febrei denga. *Incubația* este de 3-14 zile, cu o medie de 4-7. Invazia se caracterizează printr-un *debut* brusc, cu febră și manifestări clinice nespecifice; febra continuă 2-7 zile, atinge 40-41°C sau mai mult, fiind însoțită de convulsii febrile și manifestări hemoragice. În formele de severitate medie, toate semnele se remit o dată cu scăderea febrei. În formele severe de boală însă, starea generală a pacientului se deteriorează brusc, după câteva zile de febră, după care aceasta scade și apoi se instalează semnele de insuficiență circulatorie, iar pacientul poate intra rapid în stare de șoc, decedând în 12-24 de ore sau, dacă terapia subtitutivă este adecvată, se poate vindeca relativ repede. Măsurile terapeutice instituite precoce sunt eficiente și determină scăderea letalității sub 1% (2, 3, 4, 5).

Prevenția

Prevenția generală. În prezent, singura modalitate de a controla și preveni FHD este aceea de a combate circulația vectorilor. În țări din Asia și cele două Americi, țânțarii din specia vector *Aedes aegypti* se întâlnesc mai ales în containerele de metal și de plastic cu deșeuri menajere, ca și în vehiculele cu care se transportă aceste deșeuri spre gropile ecologice. În Africa, habitatul natural al vectorilor este mai larg, țânțarii fiind prezenți în scorburile copacilor. În ultimii ani, s-a descris o nouă specie de țânțar, *Aedes albopictus*, care a circulat inițial în țări din Asia, de unde a ajuns, datorită mijloacelor moderne și rapide de transport, în SUA și America Latină, dar și în două țări din Europa și în Africa (6, 14). Reducerea densității vectorilor presupune aplicarea de măsuri privind tratarea deșeurilor menajere. *Prevenția specifică* nu este încă posibilă, dificultățile de obținere a unui vaccin fiind determinate de diversitatea antigenică a celor 4 serotipuri, și protecția față de unul dintre ele ar putea să crească riscul evoluției spre o formă severă de boală, în momentul infectării cu un alt serotip. Cu toate acestea, s-au întreprins eforturi pentru obținerea unui vaccin care ar putea fi eficient față de toate cele 4 serotipuri circulante; un asemenea preparat va fi probabil disponibil peste câțiva ani.

Combaterea

FHD este boală cu declarare obligatorie. Bolnavii se izolează pentru o perioadă de cel puțin 5 zile din momentul debutului. Nu este necesară decontaminarea cu substanțe chimice, deoarece nu este posibilă transmiterea interumană, în schimb, sunt utile măsurile de dezinsecție în focar. În timpul izbucnirilor epidemice, sunt utile insecticidele, pentru a distruge, pe lîngă formele larvare, și pe cele adulte, apelând la mașini, dispozitive portabile sau chiar avioane. Aceste metode au eficiență limitată, deoarece aerosolii nu penetrează în locașurile unde sunt sechestrați țânțarii, procedul este costisitor și poate afecta și alte viețuitoare (de exemplu, albinele) (14). Practic, în zonele urbane, eradicarea țânțarului *A. aegypti* este posibilă, în schimb, în zonele rurale și de junglă, acest lucru este imposibil, mai ales în țările asiatice, unde intervin și alți vectori.

Bibliografie

1. Gubler, D.J., Trent D.W.: Emergence of epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health problem in the Americas; *Infect. Agents Dis.*, 1994, 2, 383-393.
2. Gubler, D.J.: Dengue and dengue hemorrhagic fever; *Clin. Microb. Rev.*, 1998, 11, 3, 480-96.
3. Kalayanarooj S., Vaughn D.W., Nimmannitya S. *et al.*: Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness; *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 313-317.
4. Kautner I., Robinson M.J., Kuhnle U: Dengue virus infection: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and prevention. În: *J. Pediatr.*, 1997, 131, 516-522.
5. Lanciotti, R.S., Calisher C.H., Gubler D.J. *et al.*: Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples using reverse transcriptase chain reaction; *J. Clin. Microbiol.*, 1992, 30, 545-551.
6. Lanciotti, R.S., Lewis J.L., Gubler D.J., Trent D.W.: Molecular evolution and epidemiology of dengue-3 viruses; *J. Gen. Virol.*, 1994, 75, 65-75.
7. Lewis, J.A., Chang G.J., Lanciotti R.S. *et al.*: Phylogenetic relationships of dengue-2 viruses; *Virology*, 1993, 197, 216-224.
8. Monath T.P., Heinz F.X.: Flaviviruses. În: *Fields Virology*, Fields, Knipe, Howley (coord.), ediția a III-a, vol. 1, Lippincott-Raven, 1996, 1016-1021.
9. Pinheiro, F.P., Corber S.J: Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas; *World Health Stat. Q.*, 1997, 50, 161-169.
10. Platt, K.B., K.J. Linthicum, K.S.A. Myint *et al.*: Impact of dengue virus infection on feeding behavior of *Aedes aegypti*; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 57, 1997, 119-125.
11. Teodorovici Gr.: Denga. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*, Ed. Medicală, București, 1978, 382-384.
12. Voiculescu M.Gh.: Febrele hemoragice (privire generală). În: *Boli infecțioase*, Ed. Medicală, București, vol. 2, 1990, 800-805.
13. *** Centers for Disease Control and Prevention. Imported Dengue United States, 1993 and 1994; *MMWR*, 1995, 44:353-356.

14. Tsai T.F.: Flavivirus (Yellow Fever, Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever, Japanese Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis). În: *Principles and Prqctices of Infectious Diseases*; Mandell, Bennet, Dolin (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1714-1735.

Febra de Chikungunya

Date generale

Denumirea bolii provine din limba etniei swahili, „chikungunya" însemnând „that which bends up" , deci de la poziția specială a pacientului care este practic imobilizat din cauza durerilor articulare severe. Primele cazuri au fost descrise în 1952-1953, ulterior în Filipine în 1968 şi, în 1985, în această țară s-au înregistrat trei cazuri de boală în rândul personalului medical din cadrul Corpului Păcii care activa în acea regiune. Din 1954, virusul a fost implicat în mai multe epidemii din alte țări ale Asiei, incluzând Thailanda, Cambodgia, Vietnam, India sau Sri-Lanka. Studiile seroepidemiologice au demonstrat circulația virusului în centrul şi sudul arhipelagului (3, 5).

Agentul etiologic

Agentul etiologic este un virus din familia *Togaviridae*, genul *Alphavirus*. Virionii sunt sferici, de 40-50 nm şi prezintă anvelopă. La temperaturi ale mediului ambiant, în jur de 22°C, sunt instabile, iar între 37 şi 56°C îşi pierd infectivitatea; sunt relativ rezistente la ciclurile îngheț-dezgheț, în schimb sunt afectate de valori scăzute ale pH-ului. Fiind virusuri învelite, sunt sensibile la acțiunea solvenților organici, eterului, cloroformului şi a detergenților anionici. Radiațiile UV îi inactivează rapid, nu însă şi ultrasunetele (1, 3). Din punct de vedere antigenic, alphavirusurile au fost clasificate în şapte grupuri, iar virusul Chikungunya este inclus în grupa a IV-a.

Procesul epidemiologic

Sursele de virus sunt reprezentate de maimuțe, cimpanzei, păsări şi, în mod accidental, de om. **Transmiterea virusului** are loc în timpul prânzului hematofag al țânțarilor *Aedes aegypti*, iar epidemiile sunt întreținute de transmiterea om-țânțar-om. Ciclul epidemic este similar cu cel al febrei galbene urbane sau al febrei denga.

Semne clinice de recunoaştere

După o *incubație* de 2-4 zile, boala are o evoluție autolimitată, cu o *invazie* evidențiată printr-un *debut* brusc caracterizat prin febră, cefalee, artralgii, grețuri, vărsături, dureri abdominale, disfagie, limfadenopatie, iar după remisiunea febrei se instalează exantemul. *Perioada de stare* durează între 3 şi 10 zile şi, spre deosebire de febra denga, la unii pacienți artralgiile pot persista multe săptămâni sau chiar luni, fără decese. Convulsiile febrile au fost semnalate mai ales la copii. Atipismul tabloului clinic duce la confuzii cu febra denga, motiv pentru care multe cazuri determinate de virusul Chikungunya sunt greşit catalogate. De aceea, este necesar diagnosticul de laborator, în cadrul căruia mai util este testul ELISA, care evidențiază anticorpi IgM. La persoanele suspectate de a fi contractat boala, confirmarea presupune şi izolarea virusului din sânge în primele 1-3 zile de boală, prin inocularea la şoarecele sugar, aşa cum a procedat pentru prima dată, în mai 1959, R.W Rose, în Tanzania. (1). Boala nu are un tratament specific, ci doar unul simptomatic, pentru combaterea durerilor şi a febrei.

Prevenția

În absența unui vaccin, prevenția este legată de combaterea vectorilor prin evitarea depozitării resturilor menajere în preajma locuinței şi a acumulărilor de apă în containere, cu utilizarea insecticidelor împotriva țânțarilor.

Bibliografie

1. Calisher C.H., El-Kafrawi A.O., Mahmudi M.I.: Complex-specific immunoglobulin M antibody patterns in humans inefcted with alphavirus; *J. Clin. Microbiol.*, 1986, 23, 155-9.
2. Ciufecu E.S.: Familia *Togaviridae*. În: *Compendiu de virusologie medicală*; Ed. Fundației „România de mâine", Bucureşti, 1995, 165-172.
3. Johnston R.E., Peters C.J.: Alphaviruses. În: *Fields Virology*, Fields, Knipe, Howley (coord.), ediția a III-a, vol 1, Lippincott-Raven, 1996, 858-865.
4. Markoff L.: Alphaviruses. În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell, Bennet, Dolin (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1705-1706.
5. Tesh R.B., Gadjusek D.C., Garruto R.M. *et al.*: The distribution and prevalence of group A arbovirus neutralizing antibodies among human populations in Southeast Asia and the Pacific Islands; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1975, 24, 646-675.

Febra pădurii Kyasanur

Date generale

Boala a fost inițial descrisă în 1957, la maimuța *Presbytis entullus*, în pădurile Kyasanur din statul Karnataka, în prezent Mysore, din India. Inițial, virusul a fost izolat şi de la căpuşe din specia *Haemaphyasalis*, fiind considerat un nou membru al flavivirusurilor. De la descrierea bolii, s-au semnalat câteva mii de cazuri, incidența anuală fiind estimată la 400-500 cazuri (1).

Agentul etiologic

Boala pădurii Kyasanur (BPK) este determinată de un flavivirus de tip ARN sferic, învelit, de aproximativ 45 nm diametru, cu genom monocatenar cu sens pozitiv, şi aparține complexului antigenic TBE, fără a se semnala diferențe antigenice între diferitele tulpini izolate. Virusul este omorât sub acțiunea soluției de etanol 70%, de glutaraldehidă 2% sau hipoclorit de sodiu 1%, ca şi prin expunerea la 56°C, timp de 30 de minute. În mediu extern, este sensibil la temperaturi negative. Virusul este mortal pentru şoarecele alb, atât după inoculările intracerebrale, cât şi peritoneale, şi este citopatogen pe culturi de celule de rinichi de maimuță sau hamster, dar nu şi pe linii continue, obținute din celule ale vectorului *Haemaphyasalis spinigera*.

Procesul epidemiologic

Sursa de virus este reprezentată în focalitatea naturală de rozătoare şi căpuşe, îndeosebi şoarecele de câmp, dar şi de maimuțe. Omul nu este sursă de virus; boala se **transmite** prin nimfele căpuşelor *Haemaphyasalis spinigera*, care rămân infectate toată viața, şi este considerată o zooantroponoză, deoarece se poate transmite la om şi direct de la rozătoarele infectate. Infecția a fost semnalată mai ales în sezonul uscat, afectând în special pădurarii din ariile endemice.

Semne clinice de recunoaştere

După o *incubație* de 3-8 zile, boala înregistrează o invazie cu debut brusc, cu cefalee severă, dureri lombodorsale la nivelul membrelor, însoțite de tuse, bradicardie, deshidratare, hipotensiune, tulburări gastrointestinale, stare de prostrație şi hemoragii. Curba febrilă are uneori caracter bifazic, iar tulburările de la nivelul sistemului nervos central se instalează după 1-3 săptămâni de afebrilitate; 15 până la 50% dintre pacienți prezintă la reluarea febrei un tablou caracteristic meningoencefalitei, iar 3-5% dintre aceştia decedează prin bronhopneumonie severă sau comă (1, 3). Unii autori semnalează iridokeratitele ca sechele şi o rată mai crescută a letalității, dar fără a depăşi 5-10% (2). Diagnosticul, la suspecți, necesită recoltarea sângelui în condiții de maximă protecție, cu prelucrarea probelor în laboratoare cu nivel de siguranță microbiologică 4 şi evitarea inoculărilor accidentale, a formării de aerosoli sau picături septice. Diagnosticul serologic este posibil prin ELISA (1). Singura metodă de tratament presupune susținerea funcțiilor vitale, în principal prin controlul deshidratării.

Prevenția

Decontaminarea se realizează cu soluții de hipoclorit 1%, cu o expunere de cel puțin 30 de minute. Materialele de unică utilizare sunt incinerate sau decontaminate prin metode fizice sau chimice şi apoi înlăturate, ca reziduuri. Stocarea produselor patologice se face, obligatoriu, în containere etichetate pentru risc biologic nivel 4. Vaccinul aflat în uz în zonele endemice a fost preparat din virusuri cultivate pe culturi de celule fibrobastice de embrion de găină şi omorâte prin căldură şi formol (1).

Bibliografie

1. Ginsberg H.S.: Togaviruses, Flaviviruses, Bunyaviruses and Arenaviruses. În: *Virology*, Dulbecco, Ginsberg (coord.), ediția a II-a, J.B. Lippincott Company, 1988, 277-298.
2. Monath T.P., Heinz F.X.: Flaviviruses. În: *Fields Virology*; Fields, Knipe, Howley (coord.), ediția a III-a, vol. 1, Lippincott-Raven, 1996, 1016-1021.
3. Pavri K.: Clinical, clinicopahtologic, and hematologic features of Kyasanur Forest disease, *Rev. Infect. Dis.*, 1989, Suppl. 4, S 854-859.
4. Tsai T.F.: Flavivirus (Yellow Fever, Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever, Japanase Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis). În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell, Bennet, Dolin (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1714-1735.

Febra hemoragică de Omsk

Date generale

Febra hemoragică de Omsk (FHO) este asemănătoare din punctul de vedere clinic şi al letalităţii, cu febra pădurii Kyasanur (FPK). Răspândirea geografică este cea care le diferenţiază, FHO evoluând în regiuni din vestul Siberiei. Iniţial, virusul FHO a fost izolat din sângele unui pacient cu febră hemoragică în timpul epidemiei care a afectat oraşele Omsk şi Novosibirsk, din fosta URSS. În perioada 1945-1958, s-au înregistrat aproximativ 1.500 cazuri în regiunea Omsk, iar de atunci infecţia evoluează sporadic (2, 4).

Agentul etiologic

Virusul febrei hemoragice de Omsk (VFHO) aparţine familiei *Flaviviridae*, este un virus sferic, învelit, de aproximativ 45 nm diametru, cu genom ARN, monocatenar, cu sens pozitiv. Pe baza studiilor serologice şi a omologiilor secvenţelor nucleotidice, VFHO face parte din complexul TBE. S-au semnalat diferenţe între tulpinile de virus izolate din punctul de vedere al configuraţiei antigenice şi al virulenţei. VFHO este patogen pentru şoarecele alb şi hamster, dar nu şi pentru iepuri, care supravieţuiesc infecţiei şi răspund prin apariţia de anticorpi. Cultivarea este posibilă pe celule de rinichi de porc sau linii HeLa şi Detroit G. În mediul extern, virusul este sensibil la uscăciune, ca şi la decontaminanţii uzuali: soluţie de etanol 70%, soluţie de hipoclorit de sodiu 1% sau glutaraldehidă 2% (1, 2, 3, 4).

Procesul epidemiologic

Sursa de virus a FHO este reprezentată de om, rozătoare şi căpuşe. **Transmiterea** este realizată prin muşcătura căpuşelor infectate (de exemplu, speciile *Dermacentor reticulatus, D. marginatus, Ixodes persulcatus*).

Semne clinice de recunoaştere

După o *incubaţie* de 3-8 zile, debutul bolii este brusc, prin febră, frisoane, cefalee, dureri ale membrelor şi prostraţie marcată. De regulă, la nivelul palatului moale se observă apariţia unui exantem papulo-vezicular, însoţit de limfadenopatie cervicală şi sufuziuni conjunctivale. SNC este afectat după 1-2 săptămâni de boală. Cazurile care evoluează sever prezintă hemoragii, dar nu şi exantem. În paralel, leucopenia şi trombocitopenia sunt severe. Rata mortalităţii variază între 1 şi 10%, trecerea prin boală fiind marcată de instalarea unei imunităţi de durată. Boala este considerată o zooantraponoză, putând fi transmisă şi prin contactul direct cu şobolanul de mosc infectat, deşi transmiterea mai frecvent incriminată este prin intermediul înţepăturii căpuşelor infectate.

Prevenţia

Deşi există un vaccin cu virus omorât prin formol, acesta practic nu este considerat eficient, deoarece este specific grupului TBE, şi nu specific antivirus al FHO. Singurele măsuri de prevenţie rămân cele nespecifice: evitarea contactului cu animale probabil infectate sau/şi a contactului cu vectorii. Înregistrarea unui număr de 6 infecţii cu virusul FHO în rândul personalului de laborator, în 1987, a confirmat posibilitatea transmiterii în timpul manipulării probelor, inclusiv prin aerosoli contaminanţi, secundari centrifugării acestora. În acest context, personalul de laborator va purta haine, mănuşi şi ochelari de protecţie, iar probele provenite de la pacienţi sau persoane suspecte vor fi manipulate doar în laboratoare cu nivel de siguranţă 4 (2, 4).

Bibliografie

1. Gritsun T.S., Lashkevich V.A., Gould E.A: Nucleotide and deduced amino-acid seuquence of the envelope glycoprotein of Omsk haemorrhagic fever virus: comparison with other flaviruses; *J. Gen. Virol*, 1993, 74, 287-291.
2. Monath T.P., Heinz F.X.: Flaviviruses. În: *Fields Virology*; Fields, Knipe, Howley (coord.), ediţia a III-a, vol. 1, Lippincott-Raven, 1996, 1016-1021.
3. Pavri K.: Clinical, clinicopathological, and hematologic features of Kyasanur Forest disease; *Rev. Infect. Dis.*, 1989, 11, S 4, 854-859.
4. Tsai T.F.: Flavivirus (Yellow Fever, Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever, Japanase Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis). În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell, Bennet, Dolin (coord.), ediţia a V-a, vol.2, Churchill-Livingstone, 2000, 1714-1735.

Febra hemoragică de Crimeea-Congo

Date generale

Febra hemoragică de Crimeea-Congo (FHCC) a fost inițial descrisă în Africa, de unde și denumirea de FH de Congo. Mai târziu, s-au descris cazuri similare pe teritoriul ex-Uniunii Sovietice. După al doilea Război Mondial, boala a fost descrisă și în peninsula Crimeea, unde pacienții prezentau febră, stare generală gravă și exantem peteșial, uneori cu hemoragii severe și o rată a letalității de 10%. Ulterior s-a generalizat utilizarea denumirii de febra hemoragică de Crimeea-Congo. Ultimele izbucniri epidemice s-au semnalat în 1998, în Pakistan, cu 4 cazuri și 2 decese, și în Afganistan, cu 19 persoane afectate, dintre care 12 au decedat (3, 4).

Agentul etiologic

Virusul aparține familiei *Bunyaviridae*, grupul *Nairovirus*, reunind virusuri înrudite care alcătuiesc unul dintre cele 5 genuri ale familiei.

Procesul epidemiologic

Virusul are ca **sursă și vector** *Hyalomma marginatum*, fiind menținut în focalitatea naturală, probabil, prin *două cicluri*: unul care presupune transmiterea de la căpușe la vertebrate și un altul, transovarian și transstadial, la căpușe. Cele mai importante date privind epidemiologia și evoluția acestei boli au fost obținute prin studiile întreprinse în Africa de Sud, zonă în care infecția este endemică la erbivore care pot fi gazde pentru căpușele vectoare. De regulă, căpușele imature preferă animalele mici, iar cele adulte, mamiferele de mari dimensiuni, iar menținerea în circulație a virusului implică, de aceea, mai multe specii de vertebrate. Și păsările migratoare pot fi surse pentru VFHCC, ceea ce explică răspândirea bolii în areale geografice îndepărtate. Infecția la om este, în general, rară, iar studiile serologice, chiar și în zonele endemice, demonstrează că majoritatea persoanelor sunt seronegative. **Transmiterea** virusului este posibilă și prin contactul direct cu sângele persoanelor bolnave, cu secrețiile acestora, descriindu-se și episoade de infecții nosocomiale (1, 4). Ultima izbucnire epidemică, înregistrată în sudul Africii, a afectat 123 persoane, dintre care 27 au decedat. În 54 cazuri (43,9%) a fost implicată transmiterea prin înțepătura căpușelor, 45 (respectiv 36,6%) de pacienți fuseseră expuși erbivorelor parazitate de căpușe, unii dintre ei erau măcelari și au putut fi infectați din orice sursă, iar 7 (5,7%) au fost considerate cazuri nosocomiale. Pentru restul pacienților, 13,8%, sursa de virus și calea de transmitere au rămas neprecizate, deoarece pacienții proveneau sau fuseseră recent în zone rurale unde ar fi putut intra în contact cu animale parazitate de căpușe infectate. Intensitatea expunerii determină frecvența infecțiilor și severitatea bolii la contacți care pot fi afectați, în proporție de 100%, iar rata letalității să atingă 50%. Majoritatea infecțiilor cu caracter nosocomial s-au limitat la cazuri sporadice, dar riscul izbucnirilor epidemice este crescut și din cauza faptului că agentul etiologic este foarte rar identificat în timp util.

Semne clinice de recunoaștere

Incubația bolii este de 1-9 zile, cu o medie de 1-3 în cazul transmiterii prin căpușe sau de 5-13, cu media de 5-6 zile, când aceasta are loc prin intermediul sângelui. Boala *debutează* cu febră și mialgii, mimând o gripă, dar cu alură severă. Manifestările hemoragice apar după câteva zile și constau în exantem, echimoze și gingivoragii, hematemeză și melenă, însoțite de leucopenie și trombocitopenie. Mulți pacienți prezintă icter, hepatomegalie cu creșterea transaminazelor. Rata letalității, în medie de 30%, variază între 10 și 50%. Decesul survine, de cele mai multe ori, în a 2-a săptămână de boală, prin hemoragii severe, stare de șoc cu insuficiență renală. Pacienții care supraviețuiesc fazei acute se vindecă, de regulă, fără sechele. Prezența anticorpilor specifici, în absența unui tablou clinic manifest, sugerează existența infecțiilor subclinice (3, 4). *Confirmarea diagnosticului* presupune izolarea virusului pe culturi de celule, cu rezultate în termen de 1-6 zile, metoda mai puțin sensibilă decât izolarea pe șoarecele nou-născut, ce însă are dezavantajul obținerii rezultatelor după 6-9 zile de la inoculare. Recent, s-a realizat o variantă a PCR care permite diagnosticul precoce. Diagnosticul indirect este posibil prin evidențierea seroconversiei sau anticorpilor IgM prin ELISA; aceștia persistă, în medie, 4 luni, fiind înlocuiți de cei de tip IgG, care rămân decelabili 5 ani. În mod obișnuit, persoanele cu infecții severe sau cele aflate în primele zile de boală nu prezintă un titru decelabil, preferându-se în aceste cazuri izolarea pe culturi de celule cu identificarea antigenelor sau direct din țesuturi, prin IF sau ELISA.

Prevenția

Deși, recent, a fost elaborat un vaccin cu virus omorât, utilizat în Europa de Est, se consideră că nu este suficient de protectiv. Densitatea vectorilor răspândiți în număr mare și pe arii largi ar putea fi redusă prin utilizarea de insecticide și repelenți. Pentru zonele endemice, este necesară *protecția individuală*, mai ales primăvara și toamna, prin examinarea atentă a hainelor și a tegumentelor expuse, pentru îndepărtarea căpușelor, ca și utilizarea de repelenți. Pentru persoanele care lucrează cu animale, sunt utili repelenții pentru tegumente (de exemplu, DEET) sau pentru haine (de exemplu, permetrin), utilizarea mănușilor și hainelor de protecție, pentru a preveni contactul pielii cu sângele sau țesuturile infectate.

Combaterea

Când pacienți cu FHCC sunt admiși în spital, există riscul infecțiilor nosocomiale, de aceea, atât cei confirmați, cât și cei cu suspiciunea de FHCC trebuie izolați cu utilizarea *barierelor de protecție* cunoscute. Excretele și lenjeria pacienților vor fi decontaminate în mod riguros. Personalul medical este expus infecției prin înțeparea cu ace și instrumentar contaminat.

Personalul medical care, accidental, a venit în contact cu sângele sau produsele pacienţilor, trebuie monitorizat zilnic în ceea ce priveşte valorile curbei febrile şi prezenţa simptomatologiei caracteristice bolii, cel puţin 14 zile de la contactul presupus infectant.

Bibliografie

1. Burt F.J., Swanepoel R., Shieh W-J.: Immunohistochemical and *in situ* localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in human tissues and pathogenic implications; *Arch. Patol. Lab. Med.*, 1997, 121, 839-845.
2. Hoogstraal H.: The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa; *J. Med. Entomol.*, 1979, 15, 304-309.
3. Monath T.P., Heinz F.X.: Flaviviruses. În: *Fields Virology*; Fields, Knipe, Howley (coord.), ediţia a III-a, vol. 1, Lippincott-Raven, 1996, 1016-1021.
4. Tsai T.F.: Flavivirus (Yellow Fever, Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever, Japanase Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis). În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*, Mandell, Bennet, Dolin (coord.), ediţia a V-a, vol.2, Churchill-Livingstone, 2000, 1714-1735.

Febra hemoragică cu sindrom renal

Date generale

Febra hemoragică de Coreea (FHC) este cunoscută şi ca febra hemoragică cu sindrom renal. FHC este o hantaviroză care a fost denumită de-a lungul timpului nefrozo-nefrita hemoragică, nefropatia epidemică, febra hemoragică epidemică. Maladia este determinată de virusul *Hantaan*, numit iniţial şi „virusul fără nume" (*Sin nombre virus*) sau „virusul din Canionul morţii". Virusul a fost denumit *Hantaan*, după numele râului care separă Coreea de Nord şi Sud, de-a lungul paralelei 38°.

Primele cazuri au fost descrise în Siberia, în anul 1935, şi mai apoi în Coreea şi Japonia, în 1951, de unde şi denumirea de febra hemoragică de Coreea. Ulterior, cazuri similare, dar mai puţin severe au fost descrise şi în Europa: Ungaria, Polonia, Germania, Grecia, Franţa. În România, boala a fost semnalată în Moldova încă din 1955 şi, mai apoi, în Transilvania (6). Circulaţia virusului febrei hemoragice cu sindrom renal (VFHSR) este strâns legată de sezonalitatea sistemului biologic în care este implicat virusul. În perioada mai 1993-octombrie 2000 au fost raportate un număr de 274 cazuri, cu o rată a fatalităţii de 30%. Pacienţii au fost în proporţie de 59% bărbaţi, iar limitele de vârstă au variat între 10 şi 75 de ani, cu o medie de 38 de ani. Deşi cazurile au fost înregistrate de-a lungul a 7 ani, distribuţia acestora reflectă sezonalitatea bolii, cu o netă preponderenţă în anotimpurile primăvară-vară (2, 3, 5).

Agentul etiologic

Virionii sunt sferici sau ovalari, cu genom ARN, au 80-120 nm diametru şi prezintă caracteristicile morfologice şi fizico-chimice ale membrilor familiei *Bunyaviridae*. Iniţial, virusul a fost izolat de către Lee *et al.*, în 1976, din plămânii şoarecelui de câmp (*A. agrarius*), iar mai apoi vizualizat prin IF şi cultivat pe culturi de celule din produse patologice provenite de la bolnavi. S-au descris mai multe variante antigenice. Virusul este prezent în materiile fecale sau urina diferitelor rozătoare: şobolanul de bumbac, şobolanul de orez, şoarele cu picioare albe sau dihorul. Transmiterea virusului la om are loc prin intermediul ţânţarilor, căpuşelor sau prin contact direct cu urina şi materiile fecale provenite de la animale infectate (2, 3).

Procesul epidemiologic

Sursa de virus, în focalitatea naturală, este reprezentată de diferite specii de rozătoare de câmp (*Apodemus* – Coreea; *Peromyscus* şi *Microtus* şi şobolani *Rattus norvegicus*, în SUA). Omul se poate îmbolnăvi accidental, prin contact direct cu sursele sau pe cale respiratorie, prin inhalarea aerosolilor proveniţi din produsele patologice. Virusul nu se **transmite** interuman, însă *receptivitatea* la infecţie este generală (1, 4, 8, 9).

Semne clinice de recunoaştere

Poarta de intrare a VFHSR este, cel mai probabil, locul inoculării artropodului infectat, prin inhalare, la nivelul tractusului respirator, sau prin ingestie. Iniţial, virusul se replică la nivelul sistemului reticuloendotelial şi perioada de viremie, care corespunde febrei, se înregistrează la 2-14 zile de la contactul infectant. Leziunile de la nivelul capilarelor sunt cele care duc la pierderi de eritrocite şi plasmă. S-au mai semnalat hepatita, uneori severă, hemoragii mai ales la nivelul stomacului, intestinului subţire, rinichilor, plămânilor şi creierului. În paralel cu trombocitopenia, se instalează fenomene de coagulare intravasculară diseminată cu stare de şoc şi hemoconcentraţie (5, 6, 8). După o *incubaţie* de 9-30 de zile, *invazia* este dominată de febra persistentă şi cu valori ridicate la aproximativ 50% dintre pacienţi, cu mialgii severe, conjunctivită, peteşii, sângerare şi stare de şoc. În general, *perioada de stare* se desfăşoară în trei faze: *febrilă*, cu o durată de 5-7 zile, caracterizată mai ales prin febră şi instalarea sindromului hemoragic; faza *afebrilă*, cu hipotensiune şi uneori instalarea şocului, şi, în final, *faza de recuperare*, în cazul evoluţiilor favorabile, când manifestările hemoragice dispar, iar diureza se reia. Aproximativ un sfert dintre pacienţi rămân cu sechele renale, mai ales prin afectarea parţială a funcţiei tubulare. Evoluţia bolii este diferită: letalitatea pentru forma coreeană a bolii este de 5-20%, în comparaţie cu forma europeană, mai benignă, de 1% (4, 5). *Confirmarea diagnosticului* de

laborator se realizează prin evaluarea IgM specifice sau dinamica semnificativă a IgG, detectarea genomului viral prin PCR sau evidenţierea antigenelor virale prin tehnici de imunohistochimie. Un argument în suspectarea bolii îl reprezintă şi datele anamnestice care remarcă recenta călătorie într-o zonă endemică pentru febrele hemoragice (4, 6). Tratamentul este doar de susţinere a funcţiilor vitale. Singura tentativă de a demonstra eficienţa ribavirinei administrate intravenos nu a fost convigătoare, deşi autorii afirmă eficienţa acesteia după administrarea precoce (3).

Prevenţia

FHSR, prin gravitate şi răspândire, impune *măsuri de prevenţie* deosebite. Salubrizarea mediului ambiental, de viaţă şi muncă, constituie modalitatea cea mai eficientă şi accesibilă pentru a reduce densitatea rozătoarelor. *Educaţia* pentru sănătate a populaţiei poate asigura cooperarea acesteia în vederea aplicării măsurilor de prevenţie şi combatere a invaziei rozătoarelor, ca şi protecţia faţă de ele când omul se află în condiţii care îl apropie de focarul natural: activităţi legate de turism, păstorit, agricultură, construcţii etc. O atenţie deosebită trebuie acordată recoltării, conservării şi manipulării produselor patologice recoltate de la rozătoare, pentru a preveni contactul cu tegumentele, conjunctiva sau inhalarea şi ingestia de particule contaminate. Dezideratul major al unei prevenţii eficiente îl constituie *prepararea de vaccinuri* pentru populaţia din zonele endemice şi pentru cei care călătoresc temporar în interiorul acestora. Sunt în curs de experimentare vaccinuri recombinante (4, 10, 11).

Bibliografie

1. Child J.E., Glass G.E., Korch G.W. *et al.*: Evidence of human infection with rat-associated hantavirus in Baltimore, Maryland; *Am. J. Epidemiol.*, 1988, 127, 875-878.
2. Gonzales-Scarano F.: *Bunyaviridae*. În: *Fields Virology*; Fields, Knipe, Howley (coord.), ediţia a III-a, vol. 1, Lippincott-Raven, 1996, 1485-1488.
3. Huggins J.W., Hsiang C.M., Cisgriff T.M. *et al.*: Prospective, double-blind, concurrent placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy for hemorrhagic fever with renal syndrome; *J. Infec. Dis.*, 1991, 164, 119-127.
4. Schmaljohn C.S.: *Bunyaviridae*: The Virus and Their Replication. În: *Fields Virology*; Fields, Knipe, Howley (coord.), ediţia a III-a, vol. 1, Lippincott-Raven, 1996, 1447-1472.
5. Settergren B.: Hantavirus infection and renal failure; *Lancet*, 1991, 337, 8740, 549-550.
6. Voiculescu M.Gh.: Febra hemoragică cu sindrom renal. În: *Boli infecţioase*, Ed. Medicală Bucureşti, vol. 2, 1990, 810-813.
7. Zeier M., Andrassy K., Zöller L., Ritz E.: Hantavirus infection presented as acute renal failure; *Lancet*, 1990, 336, 8728, 1441-1442.
8. *** Outbreak of hantavirus infection – Southwestern United States; *MMWR*, 1993, 42, 477-479; 495-496.
9. *** Outbreak of acute illness – Southwestern United States; *CCDR*, 1993, 19-12, 91-94.
10. *** Update: Hantavirus disease – United States 1993; *CCDR*, 1993, 19-18, 157-158.
11. *** Hantavirus Infection – Southwestern United States: Interim Recommandations for Risk Reduction; 1993, 42, RR-11, 1-13.

Febra hemoragică de Marburg

Date generale

Boala Marburg a fost denumită aşa după numele localităţii din Germania unde, în 1967, a fost pentru prima dată semnalată. De fapt, cazuri similare s-au mai înregistrat atunci şi în Frankfurt, şi la Belgrad, prin îmbolnăvirea a 31 de persoane, dintre care 7 au decedat. Persoanele afectate aparţineau unui institut de cercetare şi manipulaseră ţesuturi ale unei maimuţe (*Cercopithecus aetiops*) provenite din estul Africii (Uganda). Ulterior, în perioada 1975-1982, s-au mai raportat 4 cazuri de infecţie în Africa de Sud şi 2, în 1980, în Kenya.

Agentul etiologic

Virusul febrei Marburg (VFM) este un membru al familiei *Filoviridae*, de lungimi variabile (1.700-4.000 nm) şi un diametru constant de 80 nm. Virusul cultivă pe culturi de celule, dar nu este citopatogen, prezenţa şi identificarea fiind posibile prin IF. VFM este sensibil la acţiunea decontaminanţilor chimici uzuali, dar şi la acţiunea radiaţiilor ultraviolete sau a căldurii. În mediu extern, virusul supravieţuieşte. Gazde pentru virus sunt omul şi maimuţele, însă doza infectantă, la fel ca la alte arbovirusuri, nu se cunoaşte.

Procesul epidemiologic

Sursa de virus nu se cunoaşte; maimuţele sunt receptive la boală, dar par, mai curînd, gazde accidentale. Din cauza transmiterii virusului de la maimuţa verde africană la om, boala se consideră a fi o zooantroponoză, dar fără a se cunoaşte vectorii. Epidemiologii au testat mai multe posibile gazde: lilieci, maimuţe, paianjeni sau căpuşe, dar nu s-au obţinut date concludente pînă în prezent. Este unanim acceptat faptul că sursa de virus se găseşte în zona rurală a Africii. **Transmiterea** bolii se face prin contactul direct cu sângele, secreţiile sau organele infectate, ca şi prin inhalarea de picături septice. În cazul infecţiilor nosocomiale, seringile şi acele contaminate au fost cel mai frecvent implicate. Într-un caz înregistrat în

Germania, transmiterea s-a produs pe cale sexuală, fapt explicabil prin posibila eliminare a virusului prin spermă, timp de 3-4 luni de zile de la vindecarea clinică.

Semne clinice de recunoaştere

După o *incubaţie* de 5-7 zile (limite 3-10 zile), *debutul* bolii se instalează brusc, cu febră, frisoane, transpiraţii, prostraţie profundă şi pierderea în greutate. Febra durează, de regulă, 7 zile, iar în a cincea zi de febră apare un exantem maculo-papular peteşial cu leziuni punctiforme, însoţit de hemoragii. În cazul evoluţiei spre vindecare, tegumentul se descuamează. Pe lîngă cefalee, mialgii şi inflamaţii ale mucoaselor, se remarcă efuziunile sangvine extreme, cu edem pulmonar interstiţial şi cu afectarea funcţiei renale şi hepatice. Insuficienţa renală este frecventă, iar unii pacienţi devin icterici. După 7-10 zile, pacienţii care supravieţuiesc evoluează spre vindecare, care poate necesita 5 săptămâni sau mai mult, timp în care persistă starea de marcată prostraţie, pierderile în greutate şi amnezia legată de perioada de stare. Dintre *complicaţiile* bolii în perioada de convalescenţă se remarcă hepatitele recurente, inflamaţii ale măduvei osoase şi spinale, oculare, ale glandelor parotide şi testiculelor. În cazul evoluţiilor nefavorabile, hemoragiile sunt masive, atât la nivelul tegumentelor, cât şi al mucoaselor şi organelor interne, pacientul decedând după 6-9 zile. Rata letalităţii este de aproximativ 25%. Produsele patologice, recoltate cu toate precauţiile impuse de o boală atât de agresivă, vor fi prelucrate în laboratoare cu nivel de siguranţă microbiologică 4; utile pentru diagnostic sunt: sângele, urina, secreţiile respiratorii sau faringiene, sperma şi produsele de biopsie tisulară, atât pentru om, cât şi în suspiciunea de infecţie la maimuţe. Personalul de laborator trebuie avizat în privinţa riscului contaminării, cu atât mai mult cu cât până în ianuarie 2001 se înregistraseră 31 de îmbolnăviri cu 9 decese, printre tehnicienii de laborator. Suspiciunea de FHM poate fi confirmată prin evidenţierea anticorpilor de clasă IgM prin ELISA. Diagnosticul direct este posibil prin teste de imunohistochimie, izolarea virusului sau PCR. În paralel, datele de laborator indică: limfopenie cu neutrofilie, trombocitopenie, tulburări de coagulare, creşterea transaminazelor, mai ales a TGO (4).

Prevenţie

În absenţa unui tratament specific şi a unui vaccin eficient, singurele metode de prevenţie includ *măsuri generale*. Pentru evitarea importului de surse din Africa, prin maimuţele importate pentru obţinerea de culturi de celule, există un regulament internaţional care prevede o perioadă de carantină de cel puţin 6 săptămâni. Desigur, cazurile de boală confirmate, ca şi suspecţii, se izolează în unităţi speciale, personalul medical urmând a fi instruit în privinţa riscurilor legate de manevrele medicale şi, mai ales, în ceea ce priveşte manipularea produselor biologice provenite de la pacienţi.

Bibliografie

1. Ciufecu E.S.: Familia *Filoviridae*. În: *Compendiu de virusologie medicală*; Ed. Fundaţiei „România de mâine", Bucureşti, 1995, 197-199.
2. Ginsberg H.S.: Togaviruses, Flaviviruses, Bunyaviruses and Arenaviruses. În: *Virology*, Dulbecco, Ginsberg (coord.), ediţia a II-a, J.B. Lippincott Company, 1988, 277-298.
3. Peters C.J., Sanchez A., Rollin P.E. *et al.*: *Filoviridae*: Marburg and Ebola Viruses. În: *Fields Virology*, Fields, Knipe, Howley (coord.), ediţia a III-a, vol. 1, Lippincott-Raven, 1996, 1161-1176.
4. Peters C.J.: *Filoviridae*. În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell, Bennet, Dolin (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1821-1823.
5. Sanchez A., Kilez M.P., Klenk H-H., Feldmann H. *et al.*: Sequences analysis of the Marburg virus nucleoprotein gene: comparison to Ebola virus and other non-segmented negative strand RNA viruses; *J. Gen. Virol.*, 1992, 73, 347-352.
6. Voiculescu M.Gh.: Febre hemoragice africane de identificare recentă (boala Marburg şi febra Ebola). În: *Boli infecţioase*, Ed. Medicală, Bucureşti, vol. 2, 1990, 806-809.
7. *** Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever; *MMWR*, 1988, 37, (Suppl. 3), 1-16.
8. *** Viral hemorrhagic fever in imported monkey; *Weekly Epidemiol. Rec.*, 1992, 67, 142-143.

Febra hemoragică Ebola

Date generale

Febra hemoragică Ebola (FHE) este una dintre cele mai severe boli virale cunoscute, determinând decesul a 50-90% dintre persoanele infectate. Boala îşi are originea în jungla africană şi asiatică, fără a se cunoaşte însă sursa naturală a virusului Ebola (VE).

Agentul etiologic

Virusul a fost inclus, împreună cu VFM, în familia *Filoviridae* şi au fost descrise patru subtipuri: Zair, Sudan, Coasta de Fildeş şi Reston. Prin compararea secvenţelor nucleotidice corespunzătaore glicoproteinei, s-a constatat că există diferenţe structurale de cel puţin 40% între orice asociere a celor trei subtipuri din Africa (Sudan, Zair, Coasta de Fildeş) şi SUA (Preston). VE diferă, prin caracteristicile genomului, dimensiuni şi configuraţia proteinelor structurale, de virusul Marburg suficient de mult încât să fie posibilă, în viitor, clasificarea lor în două familii separate (4). VE este foarte pleomorf şi de lungimi variabile, de la câteva sute de nm până la 1400 nm, iar cele mai virulente tulpini au fost asociate cu dimensiunea de 970 nm (3).

Procesul epidemiologic

VE a fost pentru prima dată descris în 1976, în provincia Nzara din Sudan şi în regiunea Yambuku, din nordul Zairului (actuala Republică Democratică Congo). În perioada iunie-noiembrie 1976, VE a afectat 284 persoane în Sudan, când s-au înregistrat 117 decese, iar în Zair au decedat 280 bolnavi din totalul celor 318 persoane infectate, în perioada octombrie-noiembrie a aceluiaşi an. Ulterior, cazurile semnalate au fost sporadice, pentru ca, în 1995, să se înregistreze una dintre cele mai mari epidemii, tot în Zair, când, din 315 pacienţi, 244 au decedat. După alte cazuri sporadice, semnalate în Coasta de Fildeş (1994-1995) şi Gabon (1994-1996), a urmat o nouă izbucnire epidemică, în anul 2000, în Uganda. În ianuarie 2001, epidemia din Uganda a fost declarată încheiată, conform experţilor OMS. Numărul total de îmbolnăviri, cu excepţia acestei ultime izbucniri epidemice, a fost, până în prezent, de 11.000, iar rata letalităţii de 70%. Dintre ipotezele care au încercat să elucideze misterul **sursei de virus** s-au remarcat: posibilitatea menţinerii în natură a virusului prin rozătoare sau lilieci, care sunt natural rezistenţi la infecţie, sau implicarea unui virus al plantelor. Virusul se **transmite** prin contact direct cu sângele, secreţiile sau organele persoanei infectate, dar şi prin contactul cu cimpanzei infectaţi sau prin manipularea unor ţesuturi şi organe provenite de la cei decedaţi. Personalul medical poate fi frecvent infectat; în epidemiile din Zair, cazurile înregistrate în rândul personalului medical au fost o urmare a utilizării acelor şi seringilor contaminate.

Semne clinice de recunoaştere

Incubaţia bolii este de 2-21 de zile, fără a se cunoaşte doza infectantă. Frecvent, *debutul* este brusc, cu febră, stare de slăbiciune, mialgii, cefalee. Ulterior, se remarcă vărsăturile, diareea şi exantemul cu afectarea funcţiei renale şi hepatice, ca şi prezenţa sângerărilor externe şi interne care duc, frecvent, la deces. Confirmarea suspiciunii de FHE este posibilă prin identificarea rapidă a antigenelor virale sau prin izolarea virusului pe culturi de celule; diagnosticul indirect, serologic, este posibil prin evidenţierea anticorpilor IgM şi, ulterior, IgG. Riscul de transmitere a bolii prin intermediul sîngelui impune manipularea probelor şi efectuarea diagnosticului doar în laboratoare cu nivel de siguranţă microbiologică 4.

Prevenţie şi combatere

Nu există decât tratament simptomatic, iar vaccinul este un deziderat. Cazurile de boală şi suspecţii vor fi izolaţi şi se vor susţine funcţiile vitale în unităţi de terapie intensivă. Personalul de spital va fi instruit şi avizat în legătură cu natura bolii, căile de transmitere şi măsurile de protecţie. Se atrage atenţia mai ales asupra riscului transmiterii virusului prin ace şi alt intrumentar, contaminate cu sânge, secreţii sau excrete. Echipamentul de protecţie va cuprinde minimum halate, mănuşi şi ochelari. Nu este permisă reutilizarea măştii sau mănuşilor decât după prealabila lor decontaminarea riguroasă. În cazul decesului, este obligatorie incinerarea cadavrelor. Pentru *contacţii* cazurilor de FHE, mai ales pentru cei din anturajul apropiat, se impune supravegherea valorilor curbei febrile, de cel puţin 2 ori pe zi, spitalizarea devenind obligatorie dacă valorile acesteia depăşesc 38,3°C. Contacţii ocazionali sunt educaţi în privinţa riscului de îmbolnăvire şi solicitaţi să comunice orice modificare a curbei febrile. Membrii personalului medical care au venit în contact cu pacienţii sau cu materiale contaminate, fără să fi respectat regulile de protecţie, sunt consideraţi expuşi şi sunt menţinuţi sub strictă supraveghere.

Bibliografie

1. McCormick J.B., Bauer S.P., Elliot L.H. *et al.*: Biological differences between strains of Ebola virus from Zair and Sudan; *J. Infect. Dis.*, 1983, 147: 267-267.
2. Ciufecu E.S.: Familia *Filoviridae*. În: *Compendiu de virusologie medicală*; Ed. Fundaţiei „România de mâine", Bucureşti, 1995, 197-199.
3. Peters C.J., Sanchez A., Rollin P.E. *et al.*: *Filoviridae*: Marburg and Ebola Viruses. În: *Fields Virology*; Fields, Knipe, Howley (coord.), ediţia a III-a, vol. 1, Lippincott-Raven, 1996, 1161-1176.
4. Peters C.J.: *Filoviridae*. În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell, Bennet, Dolin (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1821- 1823.
5. Rollin P.E., Ksiazek T.G., Jahrling P.B. *et al.*: Detection of Ebola-like viruses by immunofluorescence; *Lancet*, 1990, 336, 1591.
6. Voiculescu M.Gh.: Febre hemoragice africane de identificare recentă (boala Marburg şi febra Ebola). În: *Boli infecţioase*, Ed. Medicală, Bucureşti, vol. 2, 1990, 806- 809.
7. *** Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever; *MMWR*, 1988, 37, (Suppl. 3), 1-16.
8. *** Viral hemorrhagic fever in imported monkey; *Weekly Epidemiol. Rec.*, 1992, 67, 142-143.

Encefalite şi meningoencefalite determinate de agenţi etiologici transmişi prin insecte hematofage

Aurel Ivan

Introducere

Maladiile determinate de virusuri transmise prin insecte hematofage prezintă focalitate naturală şi alcătuiesc un vast capitol al patologiei infecţioase, deşi istoria lor nu depăşeşte 100 de ani. Cercetările epidemiologice şi virologice, efectuate după 1930, au evidenţiat existenţa a numeroase entităţi nosologice de encefalite şi meningoencefalite, hemoragice şi nehemoragice, produse de virusuri transmise prin insecte hematofage. În 1954, Casals a clasificat aceste infecţii sub denumirea de arboviroze, în grupurile A, B şi, mai târziu, şi C, iar ulterior s-au descoperit alte virusuri care nu produc reacţii încrucişate cu cele din primele 3 categorii. Înlocuindu-se vechea denumire de arboviroze şi respectiv, arbovirusuri (engl. **ar**thropod – **bo**rne – **virus**), în prezent se foloseşte noţiunea de „boli virale transmise omului prin înţepătura insectelor hematofage", al căror număr depăşeşte 100, dintre care aproximativ 36 au o largă răspândire, iar numărul virusurilor din această categorie este de peste 500. Infecţiile cu virusuri transmise prin insecte hematofage se întâlnesc atât în zonele tropicale, cât şi în cele temperate, cu excepţia regiunilor polare, şi evoluează, la gazdele vertebrate, cel mai adesea, asimptomatic, iar răspunsul imun pe care îl induc limitează durata viremiei. Insectele, după ce s-au infectat în timpul prânzului hematofag prelevat de la vertebratele cu viremie, rămân infectate şi deci sunt surse de virus pentru toată viaţa, iar căpuşele transmit agentul patogen transovarian la descendenţi. La om, în majoritatea cazurilor, infecţia are manifestări subclinice, iar când acestea sunt tipice, spectrul clinic şi severitatea pot fi foarte variate. În prezent, „arbovirusurile" prezintă riscul producerii unor infecţii nosocomiale şi în populaţia generală, urmare a „import-exportului" unor asemenea agenţi patogeni, prin intermediul vertebratelor şi artropodelor infectate, ca şi al oamenilor care circulă rapid şi intens dintr-o zonă geografică în alta.

În acest subcapitol vor fi prezentate datele principale cu referire la: infecţia cu virusul West Nile, encefalita de căpuşă, encefalitele ecvine de Est, Vest şi de Venezuela, encefalita de St. Louis, de California şi japoneză, febra de Colorado şi febra papataci.

Infecţia cu virusul West Nile

Date generale

Infecţiile cauzate de virusul West Nile (VWN) au o largă răspândire, din delta Nilului până în Africa de Sud şi din Israel până în India. Niveluri ridicate ale morbidităţii endemo-epidemice s-au semnalat Egipt, Iordania, Israel, Orientul Mijlociu, Africa, India, Indonezia şi în unele zone din fosta URSS (13, 18, 28, 33, 43). Dovada răspândirii infecţiei cu VWN au adus-o cercetările epidemiologice care au evidenţiat un fond imunitar anti-VWN foarte ridicat atât la copii, cât şi la adulţi, în toate zonele în care maladia a fost semnalată (2, 6, 8, 15, 46). În decursul timpului, au fost descrise epidemii cauzate de VWN în variate zone geografice, cum ar fi India, Pakistan, Egipt, Israel, Africa de Sud, Rusia, Turcia, fosta Iugoslavie, Grecia, Italia, Cipru, Portugalia, Spania (39, 48). În perioada iulie-octombrie 1996, în România a evoluat cea mai semnificativă epidemie din Europa, având ca etiologie VWN, înregistrându-se o morbiditate de 12,4 la 100.000 locuitori în Bucureşti şi 1,5 în restul ţării. În anul 1999, epidemii extensive au fost semnalate în SUA, primele în emisfera vestică, şi în Rusia (22, 44, 45, 47). Infecţii cu VWN au fost înregistrate în SUA şi în anul 2002. Infecţiile determinate de VWN în Europa au fost în majoritate atipice (1:100-200 cazuri) şi sporadice, motiv pentru care morbiditatea a fost evaluată estimativ. Rareori infecţia cu VWN este însoţită de hepatite, pancreatite sau encefalite (13, 42). Letalitatea în infecţiile cu VWN variază între 3% şi 13%, interesând, în mod deosebit, extrema superioară a grupurilor de vârstă.

În zonele endemice din Africa şi Asia, VWN constituie o cauză frecventă a unor manifestări, inclusiv epidemice, de stări febrile, predominant benigne (12, 42). Izbucnirile epidemice din România, SUA şi Rusia, aflate în zone fără manifestări obişnuit endemo-epidemice, au fost mai severe, întrucât au evoluat pe o populaţie receptivă (23, 42). Infecţia naturală cu VWN, în condiţii de „focalitate naturală", se realizează, în mod obişnuit, după schema: păsări-ţânţari-păsări, iar ovinele şi multe alte specii de vertebrate pot intra accidental în acest ciclu (9, 19, 16, 28).

Agentul etiologic

Virusul West Nile (VWN) a fost izolat, pentru prima dată, în 1937, din sângele unei femei cu o maladie febrilă, din districtul West Nile, Uganda (7, 44). În 1951, Melnick *et al.* şi Taylor *et al.*, au izolat VWN în Egipt, de la oameni, ţânţari şi păsări. În 1953, în Israel, VWN a fost izolat de către Bernkof *et al.*, iar în Franţa, Hannoun *et al.*, în 1964, şi Panthier *et al.*, în 1966, de la oameni, ţânţari şi cabaline (7). În variate zone ale Europei, între care şi România, VWN a fost izolat de la ţânţarul *Culex pipiens*, în ale cărui glande salivare se

multiplică. În 1961, Worth *et al.* publică date privind izolarea VWN de la țânțarii *Culex univittatus*, capturați în Tongaland, Africa de Sud, iar Woodal *et al.*, în Uganda, de la țânțarii *Mansonia metalica* (7).

Virusul WN este de tip ARN, inclus în familia *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*, subgrupul I. Acest virus este înrudit antigenic cu virusurile encefalitei japoneze, encefalitei de Kunjin și Murray Valley și de St. Louis, dar clinic produce îmbolnăviri mai benigne, care pot evolua de la o simplă stare febrilă până la infecții însoțite de exantem, limfadenopatie, poliartropatii sau evoluții severe, însoțite de hepatite, pancreatite, miocardite și chiar meningite aseptice, encefalite și mielite, care pot produce, mai ales la vârstnici, decesul în peste 5-8% dintre cazuri (4, 5, 7, 29, 43).

Virusul WN este unul dintre cele mai răspândite arbovirusuri, determinând manifestări endemice și epidemice în Africa, Orientul Mijlociu, Europa sud-estică și Asia de Sud (17, 25). Un subtip al VWN denumit Kunjin produce îmbolnăviri îndeosebi în Asia de Sud-Est și Australia (30, 46). VWN este semnalat, tot mai frecvent, și în SUA (1, 3, 31, 35, 37, 44, 45).

Analiza secvențelor nucleotidice ale VWN izolat de la oameni, țânțari și păsări, cu ocazia epidemiei din 1999, din SUA, a evidențiat o identitate, de aproape 99,8%, cu cele ale tulpinilor izolate în alte zone geografice (17, 19, 20, 34, 50, 51). Virusul WN cultivă pe oul embrionat de găină, pe linii celulare diferite, inclusiv pe culturi celulare de țânțar și/sau căpușe. Diversele tulpini de VWN prezintă o patogenitate variată pentru om și animalele de laborator. Virusul WN își pierde infecțiozitatea la +37°C – +56°C, este distrus la un pH acid, de asemenea, de către razele ultraviolete și sub acțiunea solvenților organici și a decontaminanților chimici. VWN se poate conserva la –70°C și prin liofilizare și rezistă 72 de ore la 37°C (4, 5, 7).

Procesul epidemiologic

Infecția produsă de VWN are un proces epidemiologic cu o structură, în linii generale, asemănătoare cu cea a majorității arbovirozelor (11, 16, 41).

Sursa și calea de transmitere ale VWN sunt reprezentate de variate specii de țânțar *Culex*, având ca surse și căi de transmitere secundare, în cadrul „focalității naturale", păsările, îndeosebi cele migratoare, care pot transfera virusul dintr-o zonă geografică în alta (14, 21, 43, 48). În Africa, Asia și Europa, VWN este transmis, în mod deosebit, de țânțarul *Culex univittatus*. Un rol important îl joacă *Culex modestus* și *Culex pipiens*, deosebit de ornitofilic. *Culex modestus* este prezent și în Delta Dunării, iar *Culex pipiens* – în București și alte centre urbane din România. În Asia, predomină *Culex tritaeniarhynchus*, în SUA a fost semnalat ca sursă de VWN, *Culex restuans*, iar dintre păsări, ciorile. În alte zone ale lumii, VWN a fost izolat și de la vrăbii, porumbei, pitulici și cuci. În Africa, infecția cu VWN poate fi prezentă și la maimuțe, variate specii de mamifere și păsări sălbatice și domestice (25, 26, 27). Virusul WN poate folosi drept gazdă variate specii de animale, așa cum s-a semnalat în Italia și Maroc, encefalita, cu acest virus, la cabaline (22, 23, 26, 30). Cercetările seroepidemiologice și virologice au evidențiat posibilitatea implicării, mai ales în Europa, a unor surse și căi de transmitere de tipul țânțarilor *Aedes cantans*, *Anopheles maculipenis* și *Culex modestus* și chiar a căpușelor *Hyaloma plumbeum* și *Hyaloma asiaticum*, având gazde naturale păsările sălbatice și caii, iar ocazional omul (27, 28, 33, 39, 40).

Modurile și căile de transmitere ale VWN sunt cunoscute, iar intervenția asociativă a unor specii de țânțari sau căpușe și a unor gazde aviare sau de mamifere mari și mici arată posibilitatea transferului acestui virus între zone geografice îndepărtate. Așa s-a întâmplat, probabil, când izbucnirile epidemice de infecții cu VWN din Africa de Nord, din 1994, au fost urmate de epidemia din România, din 1996, iar cea din Israel din 1998 a precedat-o pe cea din 1999 din SUA și Rusia (12, 17, 19, 20, 38, 42). Este deci dovedit că transmiterea VWN, care nu este dependentă de o anumită arie geografică, se poate realiza între țări și continuate prin țânțari și larvele acestora, păsările migratoare, animalele și oamenii aflați în situația de surse și căi de transmitere.

Receptivitatea populației este ridicată în zonele în care VWN nu a circulat decât sporadic, fapt dovedit prin anchete seroepidemiologice, așa cum a fost și situația evidențiată în România, cu ocazia epidemiei din 1966. Totuși, în zone cu risc, cum sunt Delta Dunării în România sau Delta Rhonului, în Franța, atât oamenii, cât și păsările sălbatice migratoare au prezentat valori ridicate ale prevalenței anticorpilor anti-VWN. Omul este lipsit de protecție naturală, motiv pentru care VWN afectează oricare vârstă, iar riscul de meningoencefalită este deosebit de crescut la persoanele în vârstă de peste 50 de ani (31, 32, 35, 42). În zonele endemice din Africa și Asia, copiii sunt cei mai receptivi, dar fac forme mai benigne decât adulții, fără anticorpi anti-VWN, preexistenți. Infecția cu VWN este imunizantă, nivelul titrului anticorpilor neutralizanți, fixatori de complement și hemaglutinoinhibanți crește cu vârsta.

Manifestările procesului epidemiologic pot fi, în funcție de aria geografică, sporadice, endemice și epidemice, iar sezonalitatea de vară-toamnă este caracteristică pentru zonele temperate.

Semne clinice de recunoaștere

Infecția cu VWN, în forma ei tipică, după o *incubație* de 3-15 zile, uneori cu o durată mai scurtă, se evidențiază printr-o *invazie* cu debut brusc, cu alterarea stării generale, cu febră ridicată până la 40°C, mialgii intense, artralgii, cefalee fronto-occipitală, frisoane puternice, conjunctivită, dureri în globii oculari, limfadenopatie, exantem peteșial maculo-papular. În *perioada de stare*, pe lângă simptomele de debut pot să apară semne de meningită, encefalită și mielită, cu intensități variate. De asemenea, pot fi semnalate manifestări gastrointestinale, hepatice și ale aparatului respirator (24, 36, 43). În formele cu evoluție benignă, bolnavii pot prezenta mialgii, dureri în globii oculari, poliadenopatii, congestia feței, conjunctivelor și faringelui, grețuri, vărsături, diaree. În multe cazuri pot fi prezente numai unele dintre simptome sau acestea sunt absente. Evoluția durează 3-5 zile, cel mult 12, cu eventuale recăderi de scurtă durată. *Convalescența*, cu o durată medie de 7-14 zile, este dominată de astenie, iar la adulți se poate prelungi.

În cazurile sporadice, în general, *evoluţia* este benignă, cu vindecare în 3-5 zile, fără complicaţii sau sechele. Epidemiile se pot însoţi, în proporţii variate, cu apariţia meningoencefalitei şi cu letalitate (6, 10, 13, 18, 24, 29). În cazul epidemiei de febră de West Nile, care a evoluat în România în perioada iulie-octombrie 1996, dintre cei 393 pacienţi spitalizaţi, 40% au prezentat meningite, 44% meningoencefalite şi 16% encefalite. Între simptomele principale s-au remarcat debutul brusc, cu febră ridicată (91%), cefalee intensă (77%), rigiditatea musculaturii cefei (57%), vărsături (53%), frisoane (45%) şi stare de confuzie (34%). Bolnavii cu encefalită au prezentat şi dezorientarea în spaţiu, perturbarea conştiinţei şi adinamie profundă, iar la unii dintre aceştia s-au semnalat şi tulburări motorii şi ale reflexelor, iar starea de comă s-a instalat la 13% dintre cazuri. Letalitatea a fost de 4,3%, interesând numai bolnavii în vârstă de peste 50 de ani (42). În cazul epidemiei de FWN de la New York, din anul 1999, 27% dintre pacienţi au prezentat encefalită şi atonie musculară, 32% diminuarea reflexelor, 14% encefalită, 10% paralizii flasce, 19% exantem şi 6% meningită aseptică (31, 39, 41, 44).

Prevenţia

Infecţia cu VWN, ca şi celelalte arboviroze, se caracterizează printr-un proces epidemiologic şi epizootologic complex, dependent de factori naturali şi socioeconomici. Polimorfismul epidemiologic şi clinic, insuficienta cunoaştere de către cadrele medico-sanitare, în general, şi de către populaţie, în special, la care se adaugă posibilitatea „import-exportului" de surse de virus, necesitatea unor cooperări multidisciplinare şi costurile ridicate, constituie cel puţin o parte dintre obstacolele şi dificultăţile în realizarea prevenţiei.

Prevenţia generală are în vedere educaţia populaţiei şi instrucţia personalului medical şi zooveterinar, pentru a cunoaşte riscurile, a semnala creşterea densităţii ţânţarilor, a păsărilor migratoare, a rozătoarelor şi prezenţa bolii şi a decesului, îndeosebi printre păsări şi cabaline. În condiţiile intensificării circulaţiei internaţionale a oamenilor, animalelor şi păsărilor, la care se adaugă migraţiile naturale, este necesară supravegherea epidemiologică, epizootologică şi ecologică, pentru a depista şi neutraliza riscurile diseminării VWN şi a altor arbovirusuri (49, 52, 53, 54). De asemenea, prevenţia generală a infecţiei cu VWN include, între obiectivele sale operaţionale, cunoaşterea aspectelor epidemiologice şi clinice în variate arii geografice, stabilirea şi protejarea grupurilor populaţionale cu risc crescut, efectuarea periodică a dezinsecţiei şi deratizării şi a unor lucrări agrotehnice de salubrizare şi igienizare, pentru a evita crearea condiţiilor de invazie şi înmulţire a insectelor şi rozătoarelor. Un loc principal îl ocupă educaţia populaţională în ce priveşte autoprotecţia şi cooperarea la programele prevenţionale, instruirea personalului din laboratoarele în care se lucrează cu animale, inclusiv maimuţe, sau cu antropode. La acestea se asociază măsurile de protecţie mecanică şi cu repelenţi a persoanelor care călătoresc în zone cu risc sau a acelora care, pentru scopuri variate, pătrund în „focalitatea naturală" a infecţiei cu VWN. Prevenţia generală presupune, de asemenea, supravegherea epidemiologică a traficului la frontierele cu relaţii spre zonele endemo-epidemice ale infecţiei cu VWN (14, 16, 18, 49). *Măsurile de prevenţie specială* pot asigura protecţia unor grupuri cu risc major, utilizând variate mijloace mecanice sau chimice de autoprotecţie, inclusiv în condiţiile muncii de laborator sau pentru asistenţa medicală. Dezvoltarea prevenţiei „import-exportului" VWN poate avea un impact deosebit de favorabil. În unele situaţii, se poate realiza protecţia cu antivirale de sinteză chimică. *Prevenţia specifică*. Deşi pentru alte arboviroze există vaccinuri, unele cu o istorie bogată (antifebră galbenă, antiencefalită japoneză ş.a.), pentru prevenţia infecţiei cu VWN există doar vaccinuri candidate, motiv pentru care prezintă o valoare deosebită celelalte mijloace prevenţionale (16, 43, 49).

Bibliografie

1. Asnis D.S., Conetta R., Teixeira A.A. *et al.*: The West Nile virus outbreak of 1999 in New York: the Flushing Hospital experience; *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 30, 413-418.
2. Batieha A., Saliba E.K., Graham R. *et al.*: Seroprevalence of West Nile, Rift Valley and sandfly arboviruses in Hashimiah, Jordan ; *Emerging Infect. Dis.*, 2000, 6, 4, 358-362.
3. Briese T., Jia X.Y., Huang C. *et al.*: Identification of a Kunjin/West Nile like flavivirus in brains of patients with New York encephalitis; *Lancet*, 1999, 354, 1261-1263.
4. Cajal N. *et al.* : *Tratat de virusologie medicală*; Ed. Medicală, Bucureşti, vol. I, 1990.
5. Ciufecu E.S.: Familia *Flaviviridae*. În: *Compendiu de virusologie medicală*; Ed. Fundaţiei „România de mâine", Bucureşti, 1995, 173-175.
6. Constantinescu N., Drăgănescu N.: Encefalita de West Nile. În: *Elemente de inframicrobiologie specială*; sub red. St. S. Nicolau, Ed. Medicală, Bucureşti, 1962, 157-159.
7. Drăgănescu N.: Virusul West Nile. În: *Arbovirusuri*; sub red.: N. Drăgănescu, Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1970, 209-214.
8. Drăgănescu N.: Recherches sur les infections à arbovirus; *Rev. Roum. Méd. Virol.*, 1989, 40, 257-269.
9. Drăgănescu N., Girjabu E., Iftimovici R.: Études sérologiques sur la présence de quelques arbovirus dans la région de sylvo-steppe de Tulcea; *Rev. Roum. Méd. Virol.*, 1991, 42, 47-51.
10. Drăgănescu St., Drăgănescu N., Petrescu A.: *Encefalite virotice umane*; Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1962.
11. Duca E., Duca M., Strat E. *et al.*: Investigation on cases of encephalitis transmitted by arthropods in Moldavia; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1963, 67, 399-404.
12. El-Harrack M., Le-Guenno B., Gounon P.: Isolement du virus West Nille au Maroc; *Virologie*, 1997, 1, 248-250.
13. Flatan E., Kohn D., Daher O., Varsano N.: West Nile encephalitis; *Israel J. Med. Sci.*, 1981, 17, 1057-1059.
14. Han L.L., Popovici F., Alexander J.P. *et al.*: Risk factors for West Nile virus infection and meningoencephalitis, România, 1996; *J. Infect. Dis.*, 1999, 179, 230-233.

15. Hubalek Z., Halouzka J.: West Nile fever – a reemerging masquito-borne viral disease in Europe; *Emerg. Infect. Dis.*, 1999, 5, 643-650.
16. Ivan A., Azoicăi D., Grigorescu R., Iancu L.: Unele consideraţii epidemiologice asupra arbo şi arenavirozelor; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1997, 3-4, 60-66.
17. Jia X.Y., Briese T., Jordan I.: Genetic analysis of West Nile – New York, 1999, encephalitis virus; *Lancet*, 1999, 354, 1971-1972.
18. Komar N.: West Nile viral encephalitis; *Rev. Sci. Techn.*, 2000, 19, 166-176.
19. Lanciott R.S., Roehring J.T., Deubel V. *et al.*: Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the north-eastern United States; *Science*, 1999, 286, 2333-2337.
20. Le-Guenno B., Bougermouh A., Azzam T. *et al.*: West Nile: a deadly virus?; *Lancet*, 1996, 348, 1315-1318.
21. Lundstrom J.O.: Mosquito-borne viruses in western Europe: a review; *J. Vector Ecol.*, 1999, 23, 1-39.
22. Lvov D.K., Butenko A.M., Gramaşevski V.L. *et al.*: Isolation two strains of West Nile virus during an outbreak in southern Russia, 1999; *Emerg. Infect. Dis.*, 2000, 373-376.
23. Lvov D.K., Butenko A.M. Gaidamovich S.I. *et al.*: Epidemic outbreak of meningitis and meningoencephalitis, caused by West Nile virus, in the Krasnodar territory and Volgograd region; *Vopr. Virol.*, 2000, 45, 37-38.
24. Marberg K., Goldblum N., Sterk V.V. *et al.*: The natural history of West Nile fever. I. Clinical observations during an epidemic in Israel; *Am.J. Hyg.*, 1956, 64, 259-269.
25. McIntosh B.M., Jupp P.G., Dos-Santos I. *et al.*: Epidemics of West Nile and Sindbis viruses in South Africa with *Culex univittatus*; *S. Afr. J. Sci.*, 1970, 72, 295.
26. McIntosh B.M., Gear J.H.S.: West Nile fever. În: *Handbook in zoonoses*; Section B: *Viral zoonoses*; Tsai T.F. (coord.), Boca Raton, FL CRC Press, 1994, 227-230.
27. Mitchell C.J.: Geographic spread of *Aedes albopictus* and potential for involvement in arbovirus cycles in the Mediterranean Basin; *J. Vector. Ecol.*, 1995, 20, 44-58.
28. Monath T.P.: *The arboviruses. Epidemiology and ecology*; vol. 2-4; Boca Raton FL CRC Press, 1988, 1989.
29. Monath T.P., Tsai T.F.: Flaviviruses. În: *Clinical virology*; Richman D.D., Whitley R.J., Hayden F.G. (coord.), Churchill -Livingstone, New York, 1997, 1133-1186.
30. Muller D., McDonald M., Stallman N. *et al.*: Kunjin virus encephalomyelitis; *Med. J. Austr.*, 1986, 144, 41-44.
31. Nash D., Mostashari F., Fine A. *et al.*: The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999; *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 1807-1814.
32. Panthner R., Hannoun C., Beytout D., Mouchet J.: Epidémiologie du virus West Nile: étude d'un foyer en Camarque; *Ann. Inst. Pasteur*, 1968, 115, 435-445.
33. Peiris J.S.M., Amerasinghe F.P: West Nile fever. În: *Handbook of zooneses*; Section. B: *Viral zoonoses*; Beran G.W (coord.), ediţia a II-a, Boca Raton, FL: CRC Press, 1994, 139-148.
34. Puri B., Henchal E.A., Burans J. *et al.*: A rapid method for detection and identification of flaviviruses by polymerase chain reaction and nucleic acid hybridization; *Arch. Virol.*, 1994, 134, 29-37.
35. Rappole J.H., Derrickson S.R., Hubalek Z.: Migratory birds and spread of West Nile virus in the Western Hemsphire; *Emerg. Infect. Dis.*, 2000, 6, 319-328.
36. Sampson B.A., Ambrosi C., Charlot A. *et al.*: The pathology of human West Nile virus infection; *Hum. Pathol.*, 2000, 31, 527-531.
37. Shieh W.J., Guarner J., Layton M. *et al.*: The role of pathology in an investigation of an outbreak of West Nile encephalitis in New York, 1999; *Emerg. Infect. Dis.*, 2000, 6, 370-372.
38. Steele K.E., Linn M.J., Schoepp R.J. *et al.*: Pathology of fatal West Nile virus infections in native and exotic birds during the 1999 outbreak in New York city; *J. Vet. Pathol.*, 2000, 37, 208-224.
39. Taylor R.M., Work T.H., Hurlbutt H.S., Rizk F. : A study of the ecology of West Nile virus in Egypt; *Am. J. Trop. Med-Hyg.*, 1956, 5, 579-620.
40. Topciu V., Roşiu N., Son G. *et al.*: Considérations sur quelques cas d'encéphalite virotique primaire apparus dans le Sud-Ouest de la Roumanie (région du Banat); *Arch. Roum. Rath. Exp. Microbiol.*, 27, 531-538.
41. Tsai T.F.: Arboviruses. În: *Manual of clinical microbiology*; Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A. (coord.), ediţia a VI-a, Washington D.C.: ASM Press, 1995, 980-996.
42. Tsai T.F., Popovici F., Cernescu C., Campebell G.L., Nedelcu I.: West Nile encepahlitis epidemic in southeastern Romania; *Lancet*, 1998, 352, 767-772.
43. Tsai T.F.: Flaviviruses. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1714-1736.
44. Tyler K.L.: West Nile virus encephalitis in America; *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 24, 1858-1859.
45. Zzilak I., Minamoto G.Y.: West Nile viral encephalitis in an HIV-positive woman in New York; *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 59-61.
46. *** Arbovirus surveillance, Australia; *Weekly Epid. Rec.*, 1995, 70, 49, 347-349.
47. *** Outbreak of West Nile viral encephalitis – New York, 1999; *MMWR*, 1999, 48, 845-849.
48. *** West Nile fever, Israel; *Weekly Epid. Rec.*, 2000, 39, 75, 313-314.
49. *** Guidelines for surveillance prevention and control of West Nile virus infection – United States; *MMWR*, 2000, 49, 25-28.
50. *** West Nile virus activity – Northeastern United States, January-August 2000; *MMWR*, 2000, 49, 714-718.
51. *** West Nile virus activity – eastern United States, 2000; *MMWR*, 2000, 49, 1044-1047.
52. *** Human West Nile virus surveillance – Connecticut, New Jersey and New York, 2000; *MMWR*, 2001, 50, 265-268.

53. *** Surveillance for West Nile virus in overvointering mosquitos, New York, 2000; *MMWR*, 2001, 49, 9, 178-180.
54. *** Serosurveys for West Nile virus infection – New York and Connecticut counties, 2000; *MMWR*, 2001, 50, 37-39.

Encefalita de căpuşă

Date generale

Între infecţiile cauzate de virusuri transmise prin căpuşe, se înscriu două entităţi principale: encefalita rusă de primăvară-vară (de taiga, siberiană, din Extremul Orient) şi encefalita central europeană, cu varianta austriacă şi cehoslovacă. Înrudite cu acestea sunt encefalita de Powassan, descrisă prima dată în SUA; encefalita Louping-ill, semnalată la început în Scoţia, encefalita pădurii Kyasanur, din India şi cea din Omsk, Rusia (4, 5, 7, 39, 51). Encefalita de căpuşă (EC) intră în istoria arbovirozelor în 1927, când a fost descrisă în Austria, iar virusul a fost izolat în 1948. Situaţia se clarifică o dată cu descrierea, în 1932, a unor izbucniri epidemice de encefalită în perioada de primăvară şi vară, în taigaua siberiană, urmată de izolarea virusului atât din sângele pacienţilor în faza viremică, cât şi de la căpuşa *Ixodes* (4, 13, 41, 53). În anii care au urmat, cazuri sporadice şi izbucniri epidemice de EC se descriu în toate ariile geografice ale Europei. Cercetările ample din fosta Cehoslovacie fac să se vorbească despre „encefalita de căpuşă cehoslovacă", iar în 1951, în aceeaşi zonă a fost descrisă, pentru prima dată, transmiterea virusului EC, urmare a consumului de lapte de capră nefiert („encefalita de Roznava") (16, 43, 48). Astăzi se acceptă că virusurile diferitelor EC se pot multiplica în glandele mamare ale caprinelor, ovinelor şi bovinelor şi se pot transmite în timpul viremiei, la persoanele care consumă lapte nefiert sau derivatele acestuia (16, 36, 61). În literatura de specialitate, se fac adesea referiri la EC, folosindu-se termeni ca: meningoencefalita de primăvară-vară, encefalita central europeană, encefalita Orientului Îndepărtat, encefalita de taiga, encefalita siberiană, encefalita rusă de primăvară-vară ş.a. În realitate, este vorba despre aceeaşi entitate patologică care prezintă unele caracteristici dependente de natura surselor primare şi secundare de virus, tipurile şi subtipurile acestuia, de manifestările clinice şi ale procesului epidemiologic. De aceea, prevenţia şi controlul EC se realizează prin mijloace şi metode comune (5, 14, 14, 16, 47, 59).

Agentul etiologic

EC este cauzată de un virus din familia *Flaviviridae* în care sunt incluse multe virusuri înrudite, dar care, pe baza reacţiei de inhibare a hemaglutinării, se împart în 8 serogrupuri. Primul subgrup cuprinde virusurile EC, care pot fi diferenţiate în subtipurile EC de vest şi din estul îndepărtat, respectiv Rusia, izolat în 1939 (9, 44, 57). Subtipul care circulă în Europa de Vest, Centrală şi de Est a fost semnalat pentru prima dată în 1931, într-o izbucnire de meningită epidemică în Austria şi, ulterior, în majoritatea ţărilor europene (3, 5, 44, 56). Virusul EC este de tip ARN şi are 3 proteine structurale antigenice: proteina E din anvelopă, C din centrul virionului şi M din membrană. Glicoproteina E (gpE) joacă rolul principal în biologia flavivirusurilor, fiind responsabilă de antigenitate, inducând răspunsul imunitar al gazdei infectate. Determinanţii antigenici ai gpE asigură inhibarea hemaglutinării şi neutralizarea şi permit identificarea subtipurilor de flavivirus. Pe baza gpE s-a evidenţiat existenţa a 3 domenii antigenice: A, B şi C, cel din urmă fiind specific grupului flavivirusurilor transmise de căpuşă (1, 27, 46, 57). Acţiunea virusului EC asupra gazdei începe după introducerea acestuia prin înţepătura căpuşei infectate şi multiplicarea în celulele dermului, din zona de inoculare, după care trece, pe cale limfatică, în ganglionii regionali, unde se multiplică din nou şi se răspândeşte pe cale limfatică şi sangvină în organism, în special în ţesutul reticuloendotelial în care are loc o nouă multiplicare intensă, urmată de invazia sistemului nervos central. În cazul unor infecţii prin picături septice, cum ar fi accidentele de laborator, virusul poate infecta celulele neuroepiteliale ale mucoasei nazale, de unde poate ajunge la creier prin fibrele nervului olfactiv. Rareori este posibil ca virusul EC, introdus prin înţepătura căpuşei, să ajungă în sistemul nervos central pe cale neurală (3, 51). Virusurile EC sunt rezistente în mediul ambiental, în lapte şi derivatele sale, în stare liofilizată, în mediul glicerinat, la un pH 7,6-8,2, dar este distrus prin pasteurizare sau expunere la temperatura de 50°C şi la concentraţii uzuale ale decontaminanţilor chimici (3, 13, 15, 44, 46).

Procesul epidemiologic

EC are un proces epidemiologic complex, ca urmare a intervenţiei mai multor surse de virus, primare şi secundare, ce imprimă caracterul de maladie cu focalitate naturală în care omul este inclus în mod accidental. **Sursele de virus** sunt reprezentate de căpuşe, rolul principal îl are *Ixodes ricinus* gazde şi surse secundare pentru cel puţin 100 de mamifere, reptile şi păsări, diferite în funcţie de zona geografică. Această specie de căpuşă este implicată în transmiterea virusului EC îndeosebi în Europa Centrală şi de Vest şi în zona europeană a Rusiei, la care se pot asocia şi speciile *Dermacentor* şi *Haemaphysalis*. Subtipul de virus care este agentul etiologic al encefalitei din partea estică a Rusiei are ca sursă şi cale de transmitere, căpuşa *Ixodes persulcatus* (3, 11, 14, 41, 42). În toate cazurile, sursa şi calea de transmitere a virusurilor EC la om şi gazde intermediare pot fi reprezentate de căpuşa adultă, care transmite virusul transovarian şi îl inoculează prin saliva emisă în timpul prânzului hematofag, cu efecte anesteziante ce înlătură reacţiile de apărare ale gazdei. În transmitere pot interveni şi stadiile de larvă sau nimfă ale căpuşei. Pe timpul iernii, virusul rămâne în stare latentă în organismul animalelor care hibernează (3, 51). Căpuşele se infectează mai frecvent de la rozătoarele

mici care, spre deosebire de celelalte gazde intermediare, prezintă o viremie de durată şi cu un titru ridicat al virusului EC (3, 9, 51). În cazul surselor reprezentate de caprine, ovine sau bovine, virusul EC se poate găsi, în perioada de viremie, în laptele acestora, care astfel devine cale de transmitere, iar în cazul ingestiei fără pretratare termică poate să producă îmbolnăvirea omului, aşa cum s-a semnalat, pentru prima dată, în Slovacia, Iugoslavia şi Polonia („EC bifazică prin lapte de capră"). În toate cazurile, sursa şi calea de transmitere a virusului au fost reprezentate de căpuşele *Ixodes ricinus* şi *Ixodes persulcatus* (3, 6, 16, 22, 58). Pentru encefalitele cu o zonare geografică mai evidentă, sursele şi căile de transmitere au fost căpuşele *Ixodes ricinus*, pentru encefalita Louping-ill, în 1932; specia *Dermacentor*, pentru encefalita de Omsk, în 1944-1946; variate specii de căpuşă pentru encefalita pădurii Kyasanur în 1957 şi *Ixodes Cookei* şi *Ixodes scapularis* pentru encefalita de Powassan, în 1958 (2, 12, 13, 41, 46, 51). Omul pentru om poate fi sursă numai în condiţiile în care, în timpul viremiei, donează sânge pentru transfuzii.

Receptivitatea la infecţia cu virusurile EC este generală, dar în aproximativ 65% dintre cazuri aceasta este asimptomatică, copiii şi tinerii fiind mai puţin expuşi la forme severe de encefalită europeană, unde cazurile tipice predomină la adulţi. Numai aproximativ 35% dintre persoanele infectate înregistrează cea de a doua fază a bolii. Dimpotrivă, EC din Orientul Îndepărtat este mai severă la copii decât la adulţi (3, 4, 7, 31, 43).

Formele de manifestare ale procesului epidemiologic al EC sunt diferite în funcţie de zona geografică. EC a fost semnalată, de-a lungul timpului, sub formă *sporadică, endemică* sau *epidemică*, în aproximativ toate regiunile din Europa Centrală şi de Vest şi în zone din Estul Îndepărtat, interesând partea asiatică a Rusiei, ajungând până China şi Japonia (3, 14, 29, 41). În Europa, cercetările seroepidemiologice au evidenţiat o circulaţie endemică a virusului EC în Austria, zona sudică şi estică a Germaniei, Ţările Baltice, Cehia, Slovacia, Ungaria, Suedia, Finlanda, România, pe primul loc situându-se Rusia (6, 17, 18, 19, 23, 24, 50, 55). În toate cazurile, incidenţa EC a fost semnalată la grupurile cu risc reprezentate de agricultori, forestieri, excursionişti, culegători de fructe de pădure, vânători, păstori etc.

Semne clinice de recunoaştere

Manifestările clinice ale EC, deşi sunt comune şi, în general, cu evoluţie bifazică, totuşi, subtipurile de virus care circulă în zonele din Est sunt mai virulente, producând frecvent semne neurologice şi decese (3, 6, 35, 41, 60). Ca element comun se remarcă faptul că infecţiile induse de virusurile EC sunt, în majoritate, asimptomatice, înregistrând un raport de 1 la 250, iar în formele tipice, 5-30% dintre cazuri, fenomenele neurologice se întâlnesc în a doua fază a bolii (23, 44, 55).

După o *incubaţie* variabilă, cuprinsă între 2 şi 28 zile, mai frecvent între 7 şi 14 zile, urmează *invazia*, care corespunde viremiei (prima fază) cu o durată de 1-8 zile şi se manifestă atipic, deseori ca o gripă, cu adinamie, cefalee, dureri lombare, mialgii, greţuri, stare de rău general şi febră în jur de 38°C care însă, uneori, poate depăşi 40°C. *Perioada de stare* începe prin afebrilitate, care poate dura şi 20 de zile şi în care, aparent, totul intră în normal. În cazurile tipice, apare un nou puseu febril (faza a doua) şi totul este mai sever, adăugându-se semne de meningită sau meningoencefalită, paralizii şi alte manifestări grave necesitând spitalizări de lungă durată (3, 31, 49, 51). EC de primăvară-vară are o evoluţie mai severă şi, indiferent de zona geografică, adulţii fac forme mai grave decât copiii şi tinerii (3, 7, 14, 41). Aceasta poate evolua acut, subacut sau cronic-progresiv. În cazul evoluţiei *acute*, apar de la început alterări ale cunoştinţei, agitaţie psihomotorie, delir, stări confuzionale ce pot regresa în câteva zile sau evoluează cu asocierea unor manifestări de psihoză acută, cu negativism, impulsivitate, tendinţă la izolare, la care se adaugă convulsiile, miocloniile, hemiparezele şi fenomenele cerebeloase. În evoluţia *subacută* se înregistrează instalarea treptată a hiperkineziilor şi paraliziilor, iar cea *cronic-progresivă* urmează manifestărilor acute sau subacute, când, după depăşirea unei faze de falsă ameliorare, se instalează hemiparezele, paraliziile, tulburările psihice etc., pe durata unei perioade de luni şi ani de zile.

În cazul EC cu *evoluţie bifazică*, în care virusul este transmis de căpuşele *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus*, posibil şi alte specii sau prin consumul de lapte nefiert şi derivatele sale, apar două puseuri febrile care durează în medie 5-6 zile (primul) şi 7-10 zile (al doilea), însoţite de astenie profundă, cefalee, ameţeli, frisoane, greaţă, vărsături şi, uneori, de fenomene meningeale şi cerebrale, cum ar fi rigiditatea cefei, fotofobie, hipersensibilitate, insomnie, hiperestezie tactilă ş.a. *Evoluţia* acestei variante a EC este, în general, favorabilă (4, 6, 16, 36).

Letalitatea este de 1-2% pentru EC europeană şi de până la 20% la cea din Orientul Îndepărtat. De asemenea, în EC europeană sechelele neurologice şi psihice sunt rar semnalate, comparativ cu cea din Orientul Îndepărtat, la care pot atinge valori de 30-80%, îndeosebi sub forma paraliziilor flasce ale umărului şi membrelor superioare (3, 31, 51).

Encefalita Powassan este, sub toate aspectele, mai severă decât celelalte forme ale EC, iar *encefalita pădurii de Kyasanur* are o simptomatologie neurologică mai puţin evidentă, în schimb, adenopatiile, exantemul papulo-vezicular pe palatul moale şi unele fenomene hemoragipare pot crea dificultăţi în stabilirea diagnosticului. Letalitatea poate înregistra valori de 3-10%. *Encefalita Louping-ill*, cunoscută în Scoţia, cu peste 100 de ani în urmă, ca boală a oilor, a fost semnalată la om şi animale după 1930, când s-a izolat virusul şi s-a stabilit că omul înregistrează simptomatologia caracteristică EC, cu forme uşoare, de tip gripal sau encefalitice, cu evoluţie bifazică şi cu o letalitate de 1-2% (2, 12, 45, 58). O altă EC similară cu cele menţionate a fost descrisă în regiunea Omsk din Rusia, prezentând însă şi riscul unor manifestări hemoragice şi o frecvenţă mai crescută a sechelelor neuropsihice, dar letalitatea nu depăşeşte 3% (41, 51, 54).

Prevenţia

Similar cu celelalte maladii care au ca surse şi căi de transmitere a agenţilor etiologici anumite specii de artropode hematofage, prevenţia va include *măsuri*

generale care presupun educația populației și instrucția cadrelor medico-sanitare pentru a asigura autoprotecția prin mijloace naturale, mecanice sau prin repelenți și insecticide (4, 13, 36). *Prevenția specială*, îndeosebi a grupurilor cu risc crescut, deseori ocupațional, poate apela la administrarea de Ig standard sau antivirale. *Prevenția specifică* este cea mai eficientă și cu posibilități de intervenție populațională în zonele endemice și în situații particulare pentru protecția grupurilor cu risc (29, 33, 34, 37, 40). Ig specifice produse în Austria și Germania pot fi administrate atât pre-, cât și post-expunere la infecția cu virusul EC. În primul caz, Ig specifice se vor administra la fiecare 4 săptămâni, iar în cel de al doilea caz, cât mai precoce față de momentul inoculării virusului de către căpușe. Ig specifice se vor administra după vârsta de 14 ani și se va menține un interval de 6 săptămâni înainte și 3 luni după utilizarea de vaccinuri cu virus viu atenuat, îndeosebi antirujeolă, rubeolă și parotidită, pentru a nu le reduce imunogenitatea (8, 32, 34).

Vaccinoprevenția are deja o istorie, întrucât la scurt timp după ce, în 1937, a fost izolat virusul „EC de primăvară-vară", s-a preparat și utilizat un *vaccin cu virus omorât* care determină, la oameni, o seroconversie de peste 90% și care a fost ulterior hiperpurificat și concentrat pentru a evita reacțiile adverse (3, 20, 40). În 1960 s-a preparat în fosta Cehoslovacie primul vaccin cu subtipul vest-european al virusului EC, omorât prin tratare cu formol, dovedindu-se protectiv și areactogen (10, 11). Un al treilea vaccin cu virus omorât, având ca adjuvant hidroxidul de aluminiu, a fost preparat în 1971, prin asocierea cercetătorilor din Austria și Anglia, care a fost îmbunătățit ulterior (28, 32, 35).

În prezent, cele mai utilizate sunt vaccinurile cu virus omorât preparate în Austria de firma Immuno AG și în Germania de Compania Chiron Behring. În 1991, în Germania, compania Encepur Chiron Behring a realizat un vaccin ameliorat care poate fi utilizat și pentru copiii în vârstă de sub 12 ani. Aceste vaccinuri realizează o seroconversie de aproape 100% după administrarea a 3 doze, cu persistența anticorpilor la titruri protective și după 6 ani de la imunizare (10, 21, 26, 35). În Rusia și Germania, au continuat cercetările pentru a realiza vaccinuri înalt imunogene și areactogene, folosind tulpina standard Siofjin și, respectiv, Neudorfe.

Un loc special îl ocupă realizarea de vaccinuri pe bază de recombinanți genetici, pornind de la gpE sau de la particule subvirale, ca și cele pe bază de polipeptide sintetice (30). Se află în diferite stadii de experimentare mai multe vaccinuri candidate, între care și unul cu virus viu atenuat (20, 25, 28, 52).

Bibliografie

1. Allison S.L., Stadler K., Mandl C. *et al.*: Synthesis and secretion of recombinant tick-borne encephalitis virus protein E in soluble and particulate form; *J. Virol.*, 1995, 69, 5816-5820.
2. Artsob H. : Powassan encephalitic. În: *The Arboviruses: ecology and epidemiology*; Monath T.P. (coord.), vol. 4, Boca Raton, Fl., CRC Press, 1988, 29-35.
3. Barrett P.N., Dorner F., Plotkin S.A.: Tick-borne encephalitis vaccine. În: *Vaccines*; Plotkin S.A., Orenstein W.A. (coord.), W.B. Saunders Company, 1999, 780.
4. Beguinot J., Hoen B. *et al.*: Encéphalite à tique d'Europe Centrale; *Presse Méd.*, 1995, 24, 21, 1004-1006.
5. Benenson A.S.: Arthropod borne viral disease. În: *Control of communicable diseases in man*; ediția a XI-a, New York, 1970, 10-21.
6. Blaskovic D.: Tick-borne encephalitis in Czechoslovakia; *Arch. Environ. Hlth.*, 1970, 21, 453-461.
7. Bourée I.: La méningo-encéphalite à tiques; *Conc. Méd.*, 1999, 121, 28, 2154-2157.
8. Brinton M.A., Kurane I., Mathew A. *et al.*: Immune mediated and inherited defens against flaviviruses; *Clin. Diagn. Virol.*, 1998, 10, 129-134.
9. Casals J.: The arthropod-borne group of animal viruses; *Trans. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, 19, 219-235.
10. Danes L., Benda R.: Study of the possibility of preparing vaccine against tick-borne encephalitis using tissue culture methods: I. Propagation of tick-borne encephalitis virus in tissue culture for vaccine preparation; *Acta Virol.*, 1960, 4, 25-31; II. The inactivation by formaldehyde of the tick-borne encephalitis virus in liquids prepared from tissue cultures. Immunogenic properties; *Acta Virol.*, 1960, 4, 32-36.
11. Daniel M., Kolar J., Zeman P. *et al.*: Predictive map of *Ixodes ricinus* high-incidence habitats and a tick-borne encephalitis risk assessment using satellite data; *Exp. Appl. Acarol.*, 1998, 22, 417-422.
12. Davidson M.M., Williams H., McLoed J.A.: Louping-ill in man: a forgotten disease; *J. Infect.*, 1991, 23, 241-244.
13. Drăgănescu N. : Virusul encefalitei de căpușă. În: *Arbovirusuri*; sub red.: N. Drăgănescu, Ed. Academiei, București, 1970, 103-108.
14. Drăgănescu N.: Encefalita rusă de primăvară-vară. În: *Arbovirusuri*; sub red.: N. Drăgănescu, Ed. Academiei, București, 1970, 108-115.
15. Drăgănescu N.: Meningoencefalita central-europeană. În: *Arbovirusuri*; sub red.: N. Drăgănescu, Ed. Academiei, București, 1970, 123-127.
16. Drăgănescu N.: Encefalita cehoslovacă de căpușă. În: *Arbovirusuri*; sub red.: N. Drăgănescu, Ed. Academiei, București, 1970, 128-140.
17. Duca M. *et al.*: Anticorpii față de arbovirusuri B la om și animale domestice în sud-vestul României; *Rev. Med. Chir.*, Iași, 1967, 3, 677-682.
18. Duca E., Moroșanu V., Buiuc D. *et al.*: Cercetări privind infecția cu arbovirusuri la vârste mici; *Rev. Med. Chir.*, Iași, 1968, 3, 683-687.
19. Duca M., Duca E., Bernescu E., Alexandrescu M., Buiuc D., Moroșanu V.., Teodorovici Gr., Ivan A. *et al.*: Cercetări virologice și seroepidemiologice privind circulația arbovirusurilor din grupa B pe teritoriul României; *Rev. Med. Chir.*, Iași, 1970, 74, 2, 381-389.

20. Elbert L.B., Krasilnikov I.V., Drozdov S.G. *et al.*: Concentrated purified vaccine against tick-borne encephalitis produced by ultrafiltration and chromatography; *Vopr. Virusol.*, 1985, 1, 90-93.
21. Girgsdies O.E., Rosenkrantz G.: Tick-borne encephalitis: development of a paediatric vaccine. A controlled randomized double-blind amulticentre study; *Vaccine*, 1996, 15, 1421-1428.
22. Gresikova M., Sekeyova M., Stupalova S. *et al.*: Sheep milk-borne epidemi cof tick-borne encephalitis in Slovakia; *Intervirology*, 1975, 5, 57-61.
23. Gunther G., Haglund M., Lindquist L. *et al.*: Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to a septic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome; *J. Neurol.*, 1997, 244, 230-236.
24. Haglund M., Forsgren I.J., Lindh G., Lindquist L.: A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm, area and review of the literature; need for vaccination strategy; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1996, 28, 217-222.
25. Harabacz I., Boca H., Jungst Ch. *et al.*: A randomize phase II study of a new tick-borne encephalitis vaccine using three different doses and two immunization regimens; *Vaccine*, 1992, 10, 145-149.
26. Heinz F.X., Kunz C., Fauma H.: Preparations of a highly purified vaccine against tick-borne encephalitis by contínous flow zonal ultracentrifugation; *J. Med. Virol.*, 1980, 6, 213-221.
27. Heinz F.X., Mandl C.W., Holzman H. *et al.*: The flavivirus envelope protein E: isolation of a soluble form from tick-borne encephalitis virus and its crystallization; *J. Virol.*, 1991, 65, 5579-5583.
28. Heinz F.X., Allison S.L., Stiasny K. *et al.*: Recombinant and virion derived soluble and particulate immunogens for vaccination against tick-borne encephalitis; *Vaccine*, 1995, 13, 1636-1642.
29. Holzmann H., Vorobyova M.S., Ladyzhenskaya I.P. *et al.*: Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross-protection between european and Far Eastern subtypes; *Vaccine*, 1992, 10, 345-349.
30. Holzmann H., Utter G., Norrby E. *et al.*: Assessment of the antigenic structure of tick-borne encephalitis virus by the use of synthetic peptides; *J. Gen. Virol.*, 1993, 74, 2031-2035.
31. Kaiser R., Vollmer H., Schmidtke K. *et al.*: Course and prognosis of tick-borne encephalitis; *Nervenarzt*, 1997, 68, 324-330.
32. Klockmann U., Krivanec K., Stephenson J.R., Hilfenhous J.: Protection against european isolates of tick-borne encephalitis virus after vaccination with a new tick-borne encephalitis vaccine; *Vaccine*, 1991, 9, 210-212.
33. Kluger G., Schottler A., Waldvogel K. *et al.*: Tick-borne encephalitis despite specific imunoglublin prophylaxis; *Lancet*, 1995, 46, 1502-1504.
34. Kreie T.R., Eibl M.M.: Pre- and post exposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model; *J. Virol.*, 1997, 71, 2921-2927.
35. Kunz C., Heinz F.X., Hofmann H.: Immunogenicity and reactigenicity of a highly purified vaccine against tick-borne encephalitis; *J. Med. Virol.*, 1980, 6, 103-106.
36. Kunz C.: Tick-borne encephalitis in Europa; *Acta Leidensia*, 1992, 60, 1-14.
37. Kunz C.: Epidemiology of tick-borne encephalitis and the impact of vaccination on the incidence of disease. În: *Symposium in immunology V*; Eibl M.M., Huber C., Peter H.H., Wahn U. (coord.), Berlin, Springer-Verlag, 1996, 143-149.
38. Lorenzi S., Pfister H.W., Padovan C., Yousry T.: MRI – abnormalities in tick-borne encephalitis; *Lancet*, 1996, 347, 698-673
39. Luca V.: *Contribuţii la problema arbovirusurilor (altele decât grupul B transmise prin căpuşe) în Moldova*; Teză de doctorat, I.M.F. Iaşi, 1972.
40. Lvov D.K., Gagarina A.V.: Immunoprophylaxis of tick-borne encephalitis. În: *Tick-borne encephalitis and other arboviral disease. Viruses and viral diseases*; vol. 1, Moscow, VNIIMI, 1965, 97-127.
41. Lvov D.K.: Arboviral zoonoses of northern Eurasia (Eastern Europe and The Commonwalth of Independent States). În: *Handbook of Zoonoses*; Beran G.W. (coord.), ediţia a II-a, Boca Raton, Fl: CRC; 1994, 237-245.
42. Maillard Ch.: Infectious transmises par les tiques; *Cond. Méd.*, 1998, 26/27, 1887-1889.
43. McNeil J.G., Lednar W.M., Stansfield S.K. *et al.*: Central european tick-borne encephalitis: assessment of risk for persons in the armed services and vaccitioners; *J. Infect. Dis.*, 1985, 152, 650-655.
44. Monath T.P., Heinz F.X.: Flaviviruses. În: *Virology*; Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. (coord.); ediţia a III-a, Philadelphia, Lippincott – Raven, 1996, 961-1034.
45. Prabha A., Prabha M.G., Raghuvcer C.V. *et al.*: Clinical study of 100 cases of Kyasanur Forest disease with clinicopathological correlation; *Indian J. Med. Sci.*, 1993, 47, 124-129.
46. Rice C.M. : *Flaviviridae*: the viruses and their replication. În: *Virology*; Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. (coord.); ediţia a III-a, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, 931-959.
47. Telford S.R., Armstrong P.M., Katavolos P. *et al.*: A new tick-borne encephalitis-like virus infecting New England deer tick *Ixodes dammini*; *Emerg. Infect. Dis.*, 1997, 3, 165-169.
48. Teodorovici Gr.: Arboviroze. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; sub red.: Gr. Teodorivici, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 369-377.
49. Tomazic J., Poljak M., Popov M. *et al.*: Tick-borne encephalitis: possibly a fatal disease in its acute stage. PCR amplification of TBE-ARN from postmortem brain tissue; *Infection*, 1997, 25, 41-43.
50. Topciu V. *et al.*: Considérations sur quelques cas d'encéphalite virotique primaire apparus dans le Sud-Ouest de la Roumanie; *Arch. Roum. Path.*, Exp., 1968, 27, 3, 631-636.
51. Tsai T.F.: Tick-borne encephalitis. În: *Principles and practices of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1714-1736.
52. Venugopal K., Gould E.A.: Towards a new generation of flavivirus vaccines; *Vaccine*, 1994, 12, 966-975.

53. Voiculescu M.: Febrele hemoragice. În: *Boli infecţioase*; vol. 2, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 800-814.
54. Volovskaia M.L.: Haemorrhagiae fevers. În: *Epidemiology and fundamentals of infectious diseases*; Ed. MIR, Publishers, Moscow, 1990, 255-259.
55. Wahlberg P., Saikku G., Grummer-Korvenkontio M.: Tick-borne viral encephalitis in Finland: the clinical features of kumlinge disease during 1959-1987; *J. Intern. Med.*, 1989, 225, 173-176.
56. Wallner G., Mandl C.W., Ecker M. *et al.*: Characterization and complete genome sequences of high – and low – virulence variants of tick-borne encephalitis virus; *J. Gen. Virol.*, 1996, 77, 1035-1042.
57. Westway E.G., Brinton M.A., Gaidamovitch S.Y. *et al.*: *Flaviviridae*. În: *Intervirology*, 1985, 24, 183-192.
58. Woodall J.P., Roz A.: Experimental milk-borne transmission of Powassan virus in the goat; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1977, 26, 190-195.
59. Zaki A.M.: Isolation of a flavivirus related to the tick-borne encephalitis complex from human cases in Saude Arabia; *Tranasact. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1997, 91, 197-202.
60. *** Arboviruses and human disease; Tehn. Rep. Ser., *WHO*, 1967, 369, 1-19.
61. *** Outbreak of tick-borne encephalitis, presumably milk-borne, Slovakia; *Weekly Epid. Rec.*, 1994, 69, 19, 140-142.

Encefalitele ecvine de Est, de Vest şi de Venezuela

Date generale

Encefalitele ecvină de Est (EEE), ecvină de Vest (EEV) şi de Venezuela (EEVz), cauzate de virusuri înrudite antigenic şi care circulă, predominant, în America de Nord şi de Sud, sunt înrudite şi cu virusurile care produc encefalitele: Chikungunya, din Africa şi Asia; O'nyong-nyong, din Africa; Mayaro, din America de Sud; Ross River, din Australia; Sindbis, din Africa, Asia, Scandinavia, fosta URSS şi virusul encefalitei din pădurea Barmah, din Australia (6, 14, 18, 20). Iniţial, în 1930-1933, encefalita de est şi vest a fost descrisă la cabaline, pentru ca, în 1938, să fie semnalată la oameni, iar encefalita de Venezuela, după înregistrarea unor epidemii la cai, a cauzat îmbolnăviri la oameni, descrise, pentru prima dată, în 1943, în America de Sud şi, în 1968, în SUA (1, 6, 7, 9). Infecţiile cu alphavirusuri care determină EEE, EEV şi EEVz au o zonare geografică evidentă, afectează cu precădere cabalinele, dar boala poate fi severă atât la acestea, cât şi la oameni (6, 14, 24).

Agentul etiologic

EEE, EEV şi EEVz sunt cauzate de virusuri de tip ARN, aparţinând familiei *Togaviridae*, genul *Alphavirus*, iniţial incluse în grupul A al arbovirusurilor (2, 10, 15, 19). Alphavirusurile posedă o structură genomică complexă, dar antigenele principale glicoproteice E_1 şi E_2 se află în membrana nucleocapsidică. Glicoproteina E_1 are activitate hemaglutinantă, iar anticorpii anti-E_2 au capacitate neutralizantă ridicată. Analiza secvenţială a nucleotidelor din genom a permis includerea diverselor alphavirusuri în trei subgrupuri, iar prin folosirea testelor de tipul: RFC, RIH, RN, IF, ELISA şi RIA s-a stabilit existenţa a 7 complexe antigenice de care aparţin numeroase alphavirusuri izolate în diferite arii geografice (8, 9, 1, 13, 15, 21). Virusurile din genul *Alphavirus* sunt relativ rezistente în mediul ambiental, dar pot fi omorâte prin expunere la temperatura de 60°C timp de 10 minute sau după tratarea cu formol, fenol sau dezoxicolat de sodiu. Aceste virusuri pot fi conservate prin liofilizare la –20°C sau –70°C şi în diferite medii, dar la un pH 7-10 (6, 10). Severitatea evoluţiei infecţiei cu alphavirusuri la cabaline sau oameni este dependentă de intervenţia unei anumite tulpini de virus aparţinând unor grupuri, subgrupuri şi variante. Întrucât nu interferează, cele 3 tipuri de virus se pot găsi, în acelaşi timp, la o anumită specie de ţânţar (6, 14, 17, 26).

Procesul epidemiologic

Procesul epidemiologic al EEE, EEV şi EEVz este dependent de cel epizootologic, care îl precedă pe primul şi care imprimă unele particularităţi pentru fiecare dintre cele 3 entităţi.

EEE a fost semnalată îndeosebi în zona costieră estică a SUA, atât în nordul, cât şi în sudul Canadei, şi în zona nordică a Americii de Sud (14, 18, 20). **Sursa de virus** este reprezentată în America de Nord de ţânţarul *Culiseta melanura*, care transmite virusul, cu ocazia prânzului hematofag, la cabaline şi oameni, iar unele specii de ţânţar *Aedes* şi *Coquillettidia*, în general, ornitofilici, contaminează păsările acvatice sălbatice sau domestice care pot transmite virusul la cai şi oameni (2, 17, 18, 22, 24). Epizootiile ecvine, care precedă boala la om, evoluează în timpul verii cu afectarea îndeosebi a copiilor şi tinerilor adulţi. Letalitatea printre cabalinele afectate de encefalită poate fi foarte ridicată, iar la oameni, aceasta poate atinge valori de 50-70%. În zonele temperate, la fel cu toate infecţiile având ca sursă ţânţarii, nu se înregistrează cazuri de EEE în timpul iernii (6, 7, 9, 14).

EEV a fost semnalată iniţial în Americi, pentru ca alte alphavirusuri, tipuri şi subtipuri ale acestora să fie izolate în Europa, Oceania şi America de Sud (14, 21, 27). **Sursa de virus** o constituie ţânţarul *Culex tarsalis*, cu densitate ridicată în zonele rurale, cu sisteme de irigaţii şi, în general, cu umiditate ridicată. Cazuri de EEV la oameni au fost înregistrate în SUA şi Canada atât sub formă sporadică, cât şi în manifestări epidemice, cu afectarea mai intensă a adulţilor, predominând formele clinice asimptomatice, faţă de copii, la care se întâlnesc îndeosebi cele clinic manifeste. Letalitatea este

de 3-4%, cu interesarea îndeosebi a adulţilor (1, 3, 7, 14, 18, 21, 22).

EEVz se întâlneşte în America de Sud şi Centrală, unde diferitele subtipuri de alphavirus produc epizootii ecvine şi îmbolnăviri cu caracter sporadic sau epidemic, la oameni (7, 14, 24, 28). **Sursele de virus** sunt reprezentate de cel puţin 10 specii de ţânţar *Culex, Aedes, Mansonia, Psorophora, Deinocerites* ş.a., a căror densitate ridicată este favorizată de condiţiile naturale cu umiditate ridicată şi de sezonul ploilor. Atât epizootiile ecvine, cât şi epidemiile pot fi deosebit de extensive, cu letalitate mai ridicată în primele, pentru ca la oameni să fie de aproximativ 0,6-1%. Copiii înregistrează forme mai severe, adulţii prezintă un fond imunitar ridicat, urmare a trecerii repetate prin forme de infecţie asimptomatică. Atât manifestările clinice, cât şi cele epidemiologice, diferite zonal şi demografic, se pot pune în relaţie cu subtipurile de alphavirus circulante.

În ce priveşte **transmiterea** agenţilor etiologici ai celor 3 tipuri de encefalită, la cea realizată de căpuşă, în timpul alimentării cu sânge, este posibil să intervină în cazul surselor reprezentate de animale şi păsări sau accidental în laboratoare şi transmiterea prin picături septice. După pătrunderea în organismul omului, virusul se multiplică în ţesutul cutanat, subcutanat şi în formaţiunile limfatice. Viremia care urmează va favoriza diseminarea virusului în structuri glandulare şi ale sistemului nervos central. În cazul gravidelor, transferul transplacentar al virusului determină leziuni grave, îndeosebi necroza cerebrală (13, 14, 18, 29).

Receptivitatea la infecţia cu alphavirusuri este generală pentru persoanele care nu posedă anticorpi la niveluri protective, pentru tipurile şi subtipurile implicate în producerea îmbolnăvirii. În zonele endemice, copiii insuficient protejaţi pasiv prin anticorpii materni sunt deosebit de receptivi şi pot face mai frecvent şi cu evoluţie severă infecţii clinic manifeste. Adulţii, ca urmare a trecerii prin infecţii anterioare, în general se vor îmbolnăvi mai rar sau infecţia acestora va fi subclinică, asimptomatică. În cazul persoanelor vaccinate şi revaccinate, cu preparate conţinând antigene corespunzătoare tulpinilor de virus circulante, infecţia nu va avea loc sau va îmbrăca un aspect benign, subclinic (2, 4, 12, 14, 24).

Semne clinice de recunoaştere

Cele trei tipuri de encefalită (EEE, EEV, EEVz) prezintă la om manifestări clinice cu elemente comune şi doar unele diferenţieri care privesc, îndeosebi, severitatea evoluţiei, în funcţie de vârstă şi tulpinile de virus circulante. *Incubaţia* are o durată de 1-6 zile, fiind urmată de *invazie*, care se caracterizează printr-un debut brusc, cu cefalee, febră ridicată, frisoane, greţuri, vărsături, vertije şi dureri faringiene. În *perioada de stare*, pe lângă simptomele iniţiale, apar semne de interesare a sistemului nervos central, cum ar fi somnolenţa şi confuzia, cu reflexe modificate, tremurături, agitaţie, paralizii spastice, tendinţă la comă. Supravieţuitorii pot contracta variate sechele neurologice cu o prevalenţă de 30-70%. În cazul EEVz, aproximativ 4% dintre copii şi 1% adulţi evoluează spre o encefalită severă, ceea ce ridică riscul decesului până la 20% (3, 7, 22, 24).

Prevenţia

Prevenţia generală se realizează prin cooperare cu specialiştii din sectorul zooveterinar şi cu populaţia, urmărind reducerea densităţii ţânţarilor prin insecticide şi amenajări agrotehnice. Populaţia cu risc la expunere se va proteja inclusiv folosind repelenţii, îndeosebi în sezonul de maximă activitate a ţânţarilor. Pentru *prevenţia specială*, se poate beneficia, în mod limitat, de unele antivirale. *Prevenţia specifică* asigură o protecţie eficientă, utilizându-se, pentru grupurile cu risc crescut şi în zonele endemice, vaccinurile pentru uz uman, animal sau aviar. Se pot folosi vaccinuri cu virus omorât sau viu atenuat, atât pentru protecţia faţă de EEE, EEV, EEVz, cât şi faţă de infecţiile produse de alte tipuri şi subtipuri de alphavirusuri. Vaccinurile candidate, aflate în experimentare, sunt preparate pe bază de recombinanţi genetici (4, 5, 11, 12, 16).

Bibliografie

1. Beck C.G., Wyckof R.W.G.: Venezuelan equine encephalitis; *Science*, 1938, 88, 530-535.
2. Casals J., Clarke D.H.: Arboviruses. În: *Viral and Rickettsial Infections of Man*; Horsfall F., Tamm I. (coord.), Lippincott, Philadelphia, 1965, 583-599.
3. Charles P.C., Walters E., Margolis F. *et al.*: Mechanism of neuroinvasion of venezuelan equine encephalitis virus in the mouse; *Virology*, 1995, 208, 662-671.
4. Charles P.C., Brown K.W., Davis N.L. *et al.*: Mucosal immunity induced by immunization with a live attenuated venezuelan equine encephalitis vaccine candidate; *Virology*, 1977, 228, 153-160.
5. Davis N.L., Brown K.W., Johnson R.E.: A viral vaccine vector that expresses foreign genes in lymph nodes and protects against mucosal challenge; *J. Viral.*, 1996, 70, 3781-3786.
6. Drăgănescu N.: Virusul encefalitei ecvine de est, de vest şi de Venezuela. În: *Arbovirusuri*; sub red.: N. Drăgănescu, Ed. Acad. Române, Bucureşti, 1970, 26-51.
7. Ehrenkranz N.J., Ventura A.K.: Venezuelan equine encephalitis virus infection in man; *Ann. Rev. Med.*, 1974, 25, 9-14.
8. Fernandez Z., Richartz R., Travassos R.A., Soccol V.T.: Identification of the encephalitis equine virus, Parrana, Brazil; *Rev. Saude Publ.*, 2000, 34, 4, 232-235.
9. Fothergiel L.D., Dingle J.H., Farber S. *et al.*: Human encephalitis caused by a virus of eastern variety of equine encephalitis; *N. Engl. J. Med.*, 1983, 219, 411-416.
10. Francki R.I.B., Fauquet C.M., Knudson D.L., Brown F.: Classification and nomenclature of viruses; *Arch. Virol.*, 1991, 2, (Suppl.), 223-228.

11. Gorrell M.D., Lemm J.A., Rice C.M., Griffin D.E.: Imunization with nonstructural proteins promotes functional recovery of alphavirus-infected neurons; *J. Virol.*, 1997, 71, 3415-3419.
12. Greenway T.E., Eldridge J.H., Ludwig G. *et al.*: Enhancement of protective immune responses to venezuelan equine encephalitis virus with micro-encapsulated vaccine; *Vaccine*, 1995, 13, 1411-1420.
13. Hommel D., Heraud J.M., Hulin T., Talarmin A.: Association of *Tonate* virus (subtype III-B of the venezuelan equine encephalitis complex with encephalitis in a human; *Clin. Infect. Dis*., 2000, 30, 1, 188-190.
14. Markoff L.: Alphaviruses. În: *Principles and practices of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1703-1708.
15. Martin D.A., Muth D.A., Brown T. *et al.*: Standardization of immunoglobulin M. capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections; *J. Clin. Microb*., 2000, 38, 5, 1823-1826.
16. McClain D.J., Pittman P.R., Ramsburg H.H. *et al.*: Imunologic interference from sequential administration of live attenuated alphavirus vaccine; *J. Infect. Dis*., 1998, 177, 634-641.
17. Mellors P.S., Boorman J., Baylis M.: Culicoides biting midges: their role asarbovirus vectors; *Ann. Review Entom*., 2000, 45, 307-340.
18. Monath T.P.: Arthropod-borne encephalitis in the Americas; *Bull. WHO*, 1979, 57, 513-533.
19. Peters C.J., Dalrymple J.M.: Alphaviruses. În: *Virology*; Fields B.N., Knipe D.M. (coord.), ediția a II-a, New York, Raven Press, 1990, 713-761.
20. Peters C.J.: Infections caused by arthropod and rodent-borne viruses. În: *Principles of internal medicine*; Harrison T.R. (coord.), vol. 1, International Ed., 15th. Ed., 2001, 1152-1165.
21. Reisen W.K., Monath T.P.: Western equine encephalomyelitis, în *The arboviruses: epidemiology and ecology*; Monath T.P. *et al.* (coord.), V. Boca Raton, Fl: CRC Press, 1989, 90-137.
22. Rivas F. *et al.*: Epidemic venezuelan equine encephalitis, Columbia, 1995; *J. Infect. Dis*., 1997, 175, 4, 828-832.
23. Romano-Liber N.S., Iversson L.B.: Serological survey on arbovirus infection in residents of an ecological reserve; *Rev. Saude Publ*., 2000, 34, 3, 236-242.
24. Shope R.E., De-Andrade A.H.P., Bensabeth G. *et al.*: The epidemiology of EEE, WEE, SLE and Tralock viruses; *Am. J. Epidem*., 1966, 84, 468-477.
25. Strizki J.M., Repik P.M.: Differential reactivity of immune sera from human vaccinees with field strains of equine encephalitis virus; *Am. J. Trop. Med. Hyg*., 1995, 53, 564-570.
26. Weaver S.C., Kang W., Shirako Y. *et al.*: Recombinational history and molecular evaluation of Western equine encephalitis complex alphaviruses; *J. Virol*., 1997, 71, 613-623.
27. *** Arboviral surveillance, US, 1990; *MMWR*, 1990, 39, 35, 593-598.
28. *** Dengue and venezuelan equine encephalitis; *Weekly Epid. Rec*., 1995, 70, 40, 282-284.
29. *** Arboviral infections of central nervous system, US, 1996-1997; *CCDR*, 1998, 24, 9, 156-159; *MMWR*, 47, 25, 517-522.

Encefalita de Saint Louis

Date generale

Encefalita de Saint Louis (ESL) este o infecție cauzată de un virus din familia *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*, în care sunt cuprinse virusurile clasificate în trecut în grupul B al arbovirusurilor (8, 22). ESL a fost descrisă pentru prima dată în anul 1933, în localitatea Saint Louis, din Missouri, SUA, sub forma unor manifestări epidemice a căror etiologie a fost clarificată ulterior. Prin frecvența cazurilor, inclusiv epidemice, ESL a devenit una dintre principalele encefalite cu etiologie virală, semnalată în diferite zone ale SUA, din America Centrală și de Sud (1, 4, 6, 19, 21, 22).

Agentul etiologic

Virusul ESL face parte din genul *Flavivirus*, alături de virusurile encefalitelor japoneze B, de Murray-Valley, Ilheus, West Nile, denga, febra galbenă, de primăvară-vară ş.a., mai puțin cunoscute, toate alcătuind subgrupuri (11, 17, 20). Antigenele principale sunt reprezentate de glicoproteina M din membrană și E din anvelopă, iar gazdele naturale ale flavivirusurilor sunt diferite, fiind reprezentate de mamifere, păsări și chiar reptile, pe care țânțarul le poate folosi alternativ. Infecția la gazdele extraumane, sălbatice sau domestice, poate fi cel mai frecvent asimptomatică. Studiile asupra genomului virusului ESL a arătat că acesta prezintă genotipuri cu repartiție diferită în estul și vestul SUA și cu anumite particularități legate de modul de transmitere și de neurovirulență. Virusul ESL nu este rezistent în mediul ambiental și poate fi omorât prin acțiunea căldurii, radiațiilor cu ultraviolete, decontaminanților chimici, inclusiv alcoolul și produsele pe bază de iod și pH acid. Virusul poate fi conservat la –70°C, în mediul cu glicerină 50% sau prin liofilizare. Virusul ESL poate cultiva pe variate sisteme celulare provenite de la artropode și vertebrate și poate supraviețui la temperatura gazdelor reprezentate de artropode, reptile, mamifere și păsări (5, 9, 16, 27).

Procesul epidemiologic

În funcție de zona geografică, **sursa de virus** și **calea de transmitere**, în SUA, sunt reprezentate de țânțarii *Culex pipiens* și *Culex quinquefasciatus*, în Est și Vestul Mijlociu; de *Culex nigripalus*, în Florida, și de *Culex tarsalis*, în zona marilor platouri și în Vestul îndepărtat (9, 12, 13, 23). Omul este infectat când intră accidental în ciclul enzootic și este folosit de țânțari

pentru prânzul hematofag. În funcție de condițiile ecologice și sociologice, infecția cu virusul ESL diferă de la o zonă la alta, atât clinic, cât și epidemiologic (25, 26, 27). **Receptivitatea** este ridicată la adulți care, prin natura ocupațiilor, sunt supuși acestui risc și, obișnuit, înregistrează de zece ori mai frecvent manifestări clinice tipice decât copiii. Este posibilă existența unei protecții încrucișate cu antigenele altor arbovirusuri (3). Procesul epidemiologic se manifestă frecvent prin îmbolnăviri *sporadice*, iar cele *epidemice* sunt mai puțin extensive, comparativ cu 4-5 decenii în urmă (2, 7, 8, 14).

Semne clinice de recunoaștere

După o *incubație* de 7 zile în mod obișnuit, dar care poate dura și 4-21 zile, perioadă în care virusul se multiplică în structurile adiacente „porții de intrare" și din vecinătate, urmează *invazia*, care marchează viremia de scurtă durată ce precedă diseminarea în sistemul nervos central. În această fază de debut sunt prezente febra ridicată, starea de rău general, cefaleea și mialgiile. În *perioada de stare,* pe lângă simptomele deja semnalate, pot să apară semne de suferință la nivelul aparatului respirator, digestiv și renal. După câteva zile, în formele severe se instalează letargia progresivă, cu perioade de confuzie, delir, tremurături, somnolență. Copiii prezintă, mai frecvent, semne de afectare meningiană (10, 24, 28). Evoluția poate fi complicată de apariția pneumoniei, tromboflebitelor, emboliei pulmonare, accidentelor cerebrale, hemoragiei gastrointestinale și a unor infecții de tip nosocomial. Letalitatea este, în medie, de 8-10%, dar poate depăși 20% la vârstnici și persoane cu variate tare organice în antecedente (18, 28). *Convalescența* este dominată de astenie, labilitate emoțională, anxietate, iritabilitate și alte manifestări care pot persista mai multe luni de zile. Sechelele neurologice au fost semnalate mai frecvent la copii și sunt îndeosebi de tip psihomotor (19, 22, 25).

Prevenția

Prevenția generală constituie principala preocupare, întrucât poate fi accesibilă populațional și include prioritar măsuri de protecție față de artropodele-sursă--cale de transmitere sau de distrugere a acestora prin insecticide sau mijloace naturale-biologice, fără impact ecologic nefavorabil. *Prevenția specială* poate, în unele cazuri, cu risc major, să fie realizată prin administrarea de antivirale și Ig standard. *Prevenția specifică*, realizată prin Ig specifice și vaccinuri, este cea mai eficientă. Vaccinurile cu *virus omorât* sau cu *virus viu atenuat*, deși au fost experimentate, nu au reușit să depășească stadiul de *vaccin candidat.* În viitor, este posibil să dea satisfacții *vaccinul pe bază de recombinanți genetici* și cel care include polipeptide sintetice (3, 9, 15, 19).

Bibliografie

1. Azar G.J., Bond J.O., Chappell G.L., Lawton A.H.: Follow-up studies of St. Louis encephalitis in Florida: sensoriomotor findings; *Am. J. Publ. Hlth.*, 1966, 56, 1074-1078.
2. Bassetti C., Sturzenegger M.: Viral encephalitis; *Terapeutische Umschau.*, 1999, 56, 11, 647-652.
3. Bond J.O., Hammon W.M.D.: Epidemiologic studies of possible cross protection between dengue and St. Louis encephalitis arboviruses in Florida; *Am. J. Epidem.*, 1970, 92, 321-329.
4. Brinker K.R., Paulson G., Monath T.P. *et al.*: St. Louis encephalitis in Ohio, september 1975. Clinical and EEG studies in 16 cases; *Arch. Intern. Med.*, 1979, 139, 561-566.
5. Cajal N. *et al.*: *Tratat de virusologie medicală*; Ed. Medicală, București, vol. I, 1990.
6. Calisher C.H.: Medically important arboviruses of the United States and Canada; *Clin. Microb. Rev.*, 1994, 7, 89-95.
7. Csals J., Clarke D.H.: Arboviruses. În: *Viral and Rickettsial Infectious of Man*; red. Horsfall F., Tamm L. (coord.); Lippincott, Philadelphia, 1965, 583-599.
8. Ciufecu E.S.: Familia *Flaviviridae*. În: *Compendiu de virusologie medicală*; Ed. Fundația „România de mâine", 1995, 173-175.
9. Drăgănescu N.: Virusul encefalitei St. Louis. În: *Arbovirusuri*; sub red.: N. Drăgănescu, Ed. Acad. României, București, 1970, 164-170.
10. Dropulic B., Masters C.L.: Entry of neurotropic arboviruses into the central nervous system: an in vitro study using mouse brain endothelium; *J. Infect. Dis.*, 1990, 161, 685-689.
11. Kuno G., Chang W.J., Tsuchiya K.R. *et al.*: Phylogeny of the genus *Flavivirus*; *J. Virol.*, 1998, 72, 73-79.
12. Luby J.P.: St Louis encephalitis; *Epidem. Rev.*, 1979, 1, 55-61.
13. Luby J.P.: St. Louis encephalitis, Roccio encephalitis and West Nile fever. În: *Kass Handbook of Infectious Diseases. Exotic viral infectious*; J.S. Porterfield (coord.), Chapman and Hall, New York, 1995, 183-202.
14. Month T.P.: Epidemiology. În: *St. Louis encephalitis*; Monath T.P. (coord.); *Amer.Publ. Hlth. Ass.*, 1980, 239-245.
15. Monath T.P., Tsai T.F.: St. Louis encephalitis: lessons for the last decade; *Am.J. Med. Hyg.*, 1987, 37, 405.
16. Monath T.P., Heinz F.X.: Flaviviruses. În: *Virology*; Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. (coord.), ediția a III-a, New York, Raven Press, 1995, 961-975.
17. Murhphy F.A., Frauquet C.M., Bishop D.H.L. *et al.*: Virus taxonomy. Six International Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses; *Arch. Virol.*, 1995, suppl. 10.
18. Okhuysen P.C., Drane J.K., Pappas J.: St. Louis encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection; *Clin. Infect. Disc.*, 1993, 17, 140-146.
19. Peteres C.J.: Infections caused by arthropod and rodent-borne viruses. În: *Principles of internal medicine*; Harrison T.R. (coord.), vol. 1, International Ed., McGraw-Hill, Medical Publ. Division, 2001, 1152-1166.
20. Trent D.W., Monath T.P., Brown G.S. *et al.*: Variation among strains of St. Louis encephalitis virus: basis for a genetic pathogenic and epidemiologic classification; *Ann. New York, Acad. Sci.*, 1980, 354, 219-224.
21. Tsai T.F.: Arboviral infectious in the US; *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 1991, 5, 73-78.
22. Tsai T.F.: Flaviviruses, în *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1714-1736.

23. Valeriu A.: Encefalite fransmise prin țânțari. În: *Ghid de boli tropicale*; sub red.: Anca Valeru, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1980, 376-379.
24. Whitley J.R.: Viral encephalitis; *New Engl. J. Med.*, 1990, 4, 242-247.
25. Zweighaft R.M., Rasmussen C., Brolinsky O. *et al.*: St. Louis encephalitis: the Chicago experience; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1979, 28, 114-118.
26. *** Arbovirus surveillance, Australia; *Weekly Epid. Rec.*, 1995, 70, 49, 347-349.
27. *** Arboviral disease, US, 1994; *MMWR*, 1995, 44, 35, 641-644; și *Weekly Epid. Rec.*, 1995, 70, 46, 329-331.
28. *** Arboviral infections of central nervous system, US, 1996-1997; *CCDR*, 1998, 24, 19, 156-159; și *MMWR*, 1998, 47, 25, 517-522.

Encefalita de California

Date generale

Encefalita de California (EC) este determinată de un virus din familia *Bunyaviridae*, genul *Bunyavirus*, în trecut inclus în grupul C al arbovirusurilor (4, 6). Virusul EC a fost izolat pentru prima dată de către Hammon *et al.* (6), în 1940, la țânțarii *Culex tarsalis* și *Aedes melanimon*, în regiunea Kern, din California. Ulterior, virusul a fost izolat de la țânțarii *Aedes infirmatus* și *Aedes absrratus*, în alte arii geografice ale Statelor Unite. În SUA, EC este cea mai comună boală a sistemului nervos central la copii, fiind depășită ca frecvență și gravitate numai de encefalita de St. Louis (12). Dintre virusurile înrudite și incluse în grupul virusului EC, virusul *La Crosse* este cel mai frecvent implicat în producerea EC (3, 7, 11, 12).

Agentul etiologic

Deși familia *Bunyaviridae* are peste 200 de virusuri înrudite și incluse în 4 genuri, acestea se disting ușor prin caracteristici genetice, morfologice, biochimice și imunologice (11). În funcție de anumite condiții ecologice, virusul EC circulă în natură în cadrul relației dintre artropode și vertebrate, cele din urmă realizând infecții variate, adesea cu manifestări cronice. Virusul EC este de tip ARN, posedă două proteine, G1 și G2, responsabile de difuziunea cu celula infectată, de hemaglutinare și neutralizare. Proteinele nucleocapsidei sunt antigenice, iar anticorpii specifici pot fi ușor evidențiați prin IF, RN, RIH și ELISA. Virusul EC este relativ rezistent în mediul ambiental, dar poate fi distrus prin acțiunea decontaminanților uzuali, a unui pH acid sau agenților termici. Conservarea virusului se poate realiza prin congelare la –70°C sau în stare liofilizată (1, 2, 4, 6).

Procesul epidemiologic

Sursa de virus și calea de transmitere a virusului EC sunt reprezentate, în principal, de țânțarul *Aedes triseriatus*, cu prezență deosebită în zonele de Centru, Nord și Nord-Est ale SUA. Virusul este transmis transovarian, supraviețuirea peste iarnă este asigurată în ouăle țânțarului femelă, iar inocularea are loc în timpul prânzului hematofag. În timpul verii, multiplicarea surselor de virus se face și cu ocazia consumului de sânge de către țânțar de la unele mamifere sau păsări aflate în faza de viremie. Alături de alte specii de *Aedes* sau *Culex*, deja incluse în procesul epidemiologic și epizootic, recent a fost semnalată apariția în unele zone ale SUA a unei specii de țânțar asiatic *Aedes albopictus*, care preferă, pentru alimentarea cu sânge, să folosească păsările, contribuind astfel la transmiterea virusului EC în zone indemne (5, 9). **Receptivitatea** este generală pentru persoanele care nu posedă anticorpii specifici, la titruri protective. În zonele endemice, adulții sunt mai puțin afectați de formele clinic manifeste, comparativ cu copiii în vârstă de până la 15 ani. Femeia gravidă, în funcție de vârsta sarcinii, poate înregistra perturbări în evoluția acesteia. **Formele de manifestare** ale procesului epidemiologic în EC pot fi, în unele arii geografice, *sporadice* și *endemice*. Pe acest fond, este posibil să se înregistreze *izbucniri epidemice* cu interesarea, cu prioritate, a copiilor în vârstă de până la 15 ani.

Semne clinice de recunoaștere

Incubația are o durată medie de 3-7 zile. *Invazia* este caracterizată printr-un debut care poate fi uneori brusc, însă în mod frecvent acesta este insidios, motiv pentru care se creează confuzii cu alte infecții acute cu etiologie virală. Astfel, se pot semnala o febră moderată, alterarea stării generale, cefalee, herpes, grețuri și vărsături. În *perioada de stare* apar și alte simptome, îndeosebi cele care evidențiază afectarea encefalică sau meningoencefalică, cu prezența letargiei, afaziei, convulsiilor, tulburărilor de coordonare motorie și chiar paralizii. *Convalescența* este prelungită pe durata mai multor luni de zile și poate fi marcată de prezența unor manifestări psihomotorii cronice, cu tulburări electroencefalografice, la 60-70% dintre cazuri, cu labilitate emoțională și tendință la accese epileptice (8, 10, 11, 12, 13).

Prevenția

Prevenția generală include măsurile comune utile și în alte arboviroze. În principal, se are în vedere educația populației pentru cooperare la reducerea densității surselor de virus prin folosirea unor mijloace chimice, biologice și mecanice. Asemenea măsuri preventionale vor fi aplicate diferențiat în funcție de condițiile naturale și socioeconomice și de forma de manifestare a procesului epidemiologic și epizootologic. Protecția voiajorilor și evitarea transferului de surse de virus din zonele endemice către cele indemne vor constitui, de asemenea, preocupări preventionale de primă importanță. *Prevenția specială* cu Ig standard sau antivirale poate fi luată în considerație în anumite circumstanțe epidemiologice, prezentând interes îndeosebi pentru protecția grupurilor cu risc major. *Prevenția*

specifică cu Ig specifice sau vaccinuri cu virus omorât ori viu atenuat nu a cunoscut o dezvoltare deosebită. Vaccinurile candidate, obținute pe bază de recombinanți genetici, au depășit faza dezideratelor, cu posibilități de a deveni utilizabile într-un viitor apropiat (12, 14, 15).

Bibliografie

1. Buiuc D.: *Microbiologie medicală*; Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1992.
2. Calisher C.H., Thompson W.H.: *California serogroup viruses*. Proceedings of an international symposium; Alan R. Liss, New York, 1983, 313-322.
3. Cajal N. *et al.*: *Tratat de virusologie medicală*; Ed. Medicală, Bucureşti, vol. I, 1990.
4. Ciufecu E.S.: Familia *Bunyaviridae*. În: *Compendiu de virusologie medicală*; Ed. Fundației „România de mâine", 1995, 215-216.
5. Cully J.F., Streit T.G., Geard P.B.: Transmission of la Crosse virus by four strains of Aedes albopictus and from the eastern chipmunk (*Tamias striatus*); *J.M. Mosquito Control Assoc.*, 1992, 8, 237-240.
6. Drăgănescu N.: Virusul encefalitei de California. În: *Arbovirusuri*; sub red.: N. Drăgănescu, Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1970, 276-278.
7. Francy D.B.: Mosquito control for prevention of California (La Crosse) encephalitis. În: *California Serogroup Viruses. Proceedings of an International Symposium*; Calisher C.H., Thompson V.H. (coord.); Allan R. Liss, New York, 1983, 365-372.
8. Johnson K.P., Leplow M.L., Johnson R.T.: California encephalitis. Clinical and epidemiologic studies; *Neurology*, 1968, 89, 250-255.
9. Kitron U., Swanson J., Crandell M. *et al.*: Introduction of *Aedes albopictus* into a La Crossevirus – enzootic site in Illinois; *EID*, 1998, 4, 627-630.
10. McJunkin J.E., Khan R.R., Tsai T.F.: California – La Crosse encephalitis; *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 1998, 12, 83-87.
11. Peters C.J., Le-duc J.W.: *Bunyaviridae*: bunyaviruses, phlaboviruses and related viruses. În: *Textbook of Human Virology*; Belshe R.B. (coord.), St. Louis: Mosby-year Book, 1991, 571-585.
12. Peters C.J.: *Bunyaviridae*. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.); ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1849-1855.
13. Young D.J.: California encephalitis virus. Report of three cases and review of the literature; *Ann. Intern. Med.*, 1966, 65, 419-422.
14. *** Arboviral diseases – US, 1994; *MMWR*, 1995, 44, 35, 641-644.
15. *** Arbovirus surveillance, USA; *Weekly Epid. Rec.*, 1995, 70, 46, 329-331.

Encefalita japoneză

Date generale

Encefalita japoneză (EJ) are ca agent etiologic un flavivirus transmis prin țânțar şi reprezintă principala cauză de encefalită la copii în Asia. Anual, la nivel mondial, sunt raportate peste 35.000 de cazuri de EJ, cu aproximativ 10.000 decese. În condițiile absenței unei supravegheri epidemiologice cu largă cuprindere şi ale prezenței atipismului (1 caz tipic la 250 atipice), cazurile de EJ raportate reprezintă, probabil, cel mult 2/3 din total (6, 22, 31, 35). În 1871 a fost semnalată o epidemie extensivă în Japonia, dar cea mai completă descriere s-a realizat în 1924, când, în lunile august şi septembrie, s-au înregistrat peste 6.000 de cazuri cu 60% letalitate, fiind denumită „encefalita de vară" (6, 12, 16, 32-35). Prima izolare a virusului EJ din creier uman, cu reproducere a bolii la iepure şi maimuță, s-a efectuat în Japonia, în 1934, după care a urmat un studiu seroepidemiologic amplu China. Inițial, s-a folosit denumirea de EJ tip B pentru a fi diferențiată de encefalita A, descrisă de Von Economo. Rolul de sursă şi cale de transmitere al țânțarului *Culex tritaeniorhynchus* s-a stabilit în 1938 şi s-a clarificat faptul că ciclul enzootic, în cadrul focalității naturale, include păsările acvatice şi porcinele (12, 31, 32, 34).

Virusul izolat de la oameni în Japonia în 1934-1935 a devenit tulpină prototip Nakayama, şi cel din China, din 1949, tulpină P3, ambele fiind apoi utilizate la prepararea unor vaccinuri (14, 19, 34). În 1946-1947, Sabin (12) a izolat virusul EJ de la diverse artropode capturate în Japonia, iar în timpul celui de-al doilea Război Mondial, maladia a fost semnalată în numeroase arii geografice din Asia. În zona costieră a Siberiei a fost denumită „encefalita de toamnă", confirmată de Casals (12) ca fiind EJ. În ultimele 5 decenii, numeroase epidemii, mai ales în timpul verii, cu extensivitate şi severitate variată, au fost semnalate în Japonia, China, India, Coreea şi în numeroase alte zone din Asia, iar începând cu anul 1995, în Australia şi insule din Pacific (28, 42, 43, 44, 46).

Agentul etiologic

Virusul EJ este unul dintre cele 68 de virusuri din genul *Flavivirus* aparținând familiei *Flaviviridae*, dintre care 30 pot produce boala la om (5, 9, 26, 27, 35). Virusul EJ este de tip ARN, cultivă în culturi celulare provenind de la vertebrate sau artropode, iar proteina E de suprafață are proprietăți biologice variate. Antigenele dominante A, B şi C induc anticorpii specifici de grup, subgrup şi de tulpină. Glicoproteina E asigură relațiile

antigenice cu alte flavivirusuri. Virusul EJ prezintă 4 genotipuri care sunt distribuite diferit în numeroase ţări din Asia şi studiile secvenţelor nucleotidice au arătat că acestea înregistrează modificări, după mai mulţi ani, chiar în aceeaşi arie geografică (3, 34, 37). Virusul EJ, după ce este introdus în organism prin inoculare de către ţânţar, se multiplică în formaţiunile limfatice zonale, după care urmează diseminarea în ţesturi diverse, unde are loc o nouă multiplicare evidenţiată prin apariţia viremiei şi invazia sistemului nervos central. Virusul poate fi izolat la 3-7 zile de la debut, din sânge şi sistemul nervos central (12, 18, 39). Rezistenţa virusului EJ este semnificativă, acesta poate fi conservat timp de ani de zile la –70°C şi luni de zile sub formă liofilizată sau sub formă de fragmente de creier incluse în glicerină 50%. Distrugerea virusului poate fi realizată într-un mediu cu pH acid, la temperatura de 55°C, timp de 30-60 minute şi sub acţiunea decontaminanţilor chimici, îndeosebi cei clorigeni (5, 12).

Procesul epidemiologic

Sursa de virus şi calea de transmitere sunt reprezentate, în principal, de ţânţarul *Culex triatenio-rhynchus*, la care, în funcţie de zona geografică, pot avea acelaşi rol numeroase specii de culicide. În localităţile urbane, sursa de virus a EJ este, mai ales, *Culex pipiens pallens* şi *Culex quinguefasciatus*. Specii de ţânţar *Aedes* s-au identificat ca surse în Siberia, şi de *Anopheles*, în India (32, 35, 38). Densitatea crescută a surselor reprezentate de ţânţari este favorizată de sezonul ploios, în zonele tropicale şi subtropicale, şi cel călduros, în cele temperate şi, de asemenea, de anumite lucrări agrotehnice şi de existenţa păsărilor acvatice şi a porcinelor (32, 35). Omul bolnav nu este sursă de virus decât pentru ţânţar, iar în cazul femeii gravide, este posibilă transmiterea transplacentară (7). **Receptivitatea** faţă de infecţia cu virusul EJ are un nivel ridicat pentru persoanele din afara zonelor endemice, populaţia afectată endemic înregistrează, în peste 95% dintre cazuri, forme subclinice, iar anchetele seroepidemiologice evidenţiază prezenţa fondului imunitar în peste 80% dintre adulţi. În aceste condiţii, receptivitatea este crescută la copiii în vârstă de 2-10 ani, la care infecţia poate fi severă. În ţările unde se practică vaccinarea, copiii sunt nereceptivi. Prezintă un risc crescut de îmbolnăvire militarii, voiajorii şi persoanele implicate în migraţii de cauze variate (22, 34, 38). **Formele de manifestare** ale procesului epidemiologic al EJ sunt reprezentate de *endemo-sporadicitate* şi, la intervale multianuale, de *epidemii*, îndeosebi în Asia de Sud-Est. După 1947, au fost înregistrate cazuri sporadice de EJ în Pacificul de Vest, iar după 1995, în Australia. În zonele temperate, EJ este semnalată predominant sub formă sporadică şi numai în sezonul de vară (28, 35, 42, 46).

Semne clinice de recunoaştere

În formele tipice, EJ prezintă o *incubaţie* de 5-15 zile, este urmată de perioada de *invazie* cu debut brusc, cu febră ridicată, cefalee, modificări psihice şi motorii, greţuri şi vărsături. În formele atipice, starea bolnavului este ignorată sau confundată cu alte afecţiuni. În *perioada de stare*, apare şi iritabilitatea, vărsăturile devin frecvente, la acestea adaugându-se diareea, convulsiile, tulburările de vorbire şi variate tulburări motorii. Iritabilitatea, vărsăturile şi diareea sunt frecvente la copii, iar cefaleea şi meningismul, la adulţi (25, 36, 45). În cazurile cu evoluţie severă, bolnavul necesită asistarea funcţiilor vitale şi o îngrijire specială, ca urmare a prezenţei parezelor şi paraliziilor şi a tendinţei de a intra în stare de comă. Decesul poate surveni în 5-30% dintre cazuri, uneori ca urmare a evoluţiei fulminante, iar alteori ca o consecinţă a stării de comă (14, 18, 35). Supravieţuitorii, îndeosebi copiii în vârstă de până la 10 ani, vor înregistra deficite neurologice. În general, aproximativ 1/3 dintre foştii bolnavi pot avea grave tulburări neurologice şi psihice. La copii, mai ales sub 5 ani, sechelele pot depăşi 75% din cazuri (4, 10, 11, 20, 21). În unele cazuri, după mai multe luni de la vindecare se pot înregistra recăderi, ca urmare a reactivării virusului EJ aflat în latenţă în limfocitele din circulaţia periferică. Alteori viremia este prezentă fără să apară, din nou, simptome caracteristice. Este posibilă şi persistenţa virusului în structuri ale sistemului nervos central (23, 24, 30, 33, 34, 35).

Prevenţia

Prevenţia generală se realizează prin mijloace şi metode comune infecţiilor cauzate de virusuri transmise prin insecte hematofage şi care folosesc drept gazde naturale păsările acvatice şi unele mamifere sălbatice sau domestice. Insecticidele, raticidele, unele intervenţii agrotehnice şi autoprotecţia populaţiei din zonele cu risc şi educaţia în acest sens, constituie mijloace eficiente de reducere a riscului de infecţie a omului cu virusul EJ (26, 35). *Prevenţia specială* cu Ig standard sau antivirale administrate precoce, faţă de momentul cu risc, are o aplicabilitate limitată (32, 35). *Prevenţia specifică* poate fi *pasivă* prin utilizarea de Ig specifice, care trebuie administrate imediat după înţepăturile produse de ţânţari, în zonele endemice. Prevenţia specifică *activă* se realizează prin utilizarea unor vaccinuri preparate cu *virus omorât* sau *viu atenuat*, produse în Japonia, China, India, Koreea, Thailanda, Taiwan şi Vietnam (2, 17, 40, 41). Urmare a extinderii programului de vaccinoprevenţie în zonele endemice, morbiditatea a scăzut de la aproximativ 160.000 cazuri cu 16.000 decese în 1966, la 10.000-15.000 în prezent. În zonele endemice fără acoperire vaccinală se înregistrează anual 2,5 cazuri la 10.000 copii în vârstă de până la 12 ani, cu letalitate de 25% şi cu prevalenţă de 45% a sechelelor la supravieţuitori (16, 26, 35). Primul vaccin anti-EJ a fost preparat în 1935, cu virus omorât, folosindu-se *tulpina Nakayama*, şi este utilizat şi în prezent în variate zone sau pentru grupuri cu risc. Un alt vaccin, de acelaşi tip şi cu largă utilizare, este cel pentru care se foloseşte *tulpina P3 (Beijing)*. Ambele vaccinuri prezintă o imunogenitate crescută, sunt areactogene şi, pentru copii, pot fi asociate o dată cu vaccinul anti-difterie-tetanos-tuse convulsivă (DTP). Utilizarea largă a vaccinoprevenţiei încă din 1960, în multe ţări din Asia, a redus considerabil morbiditatea prin EJ (8, 13, 29, 34). Vaccinul *cu virus viu atenuat* a fost realizat China, în 1988, şi a inclus tulpini de virus al EJ atenuat prin pasaje repetate pe variate tipuri de culturi celulare, îndeosebi pe celule primare de rinichi de hamster, realizându-se tulpina standard SA-14-14-2 şi SA-14-5-3, pornind de la tulpina SA-14, izolată în 1954 de la larvele ţânţarului *Culex pipiens*. Acest vaccin a fost evaluat inclusiv în SUA şi a dovedit imunogenicitate ridicată (94-100%) şi siguranţă în utilizare (17, 34).

Între vaccinurile candidate, aflate în experimentare, cel realizat pe bază de *recombinanţi genetici*, folosindu-se variate sisteme de recombinare, s-a dovedit a prezenta cele mai multe avantaje spre a fi folosite pentru protecţie populaţională în zonele endemice sau pentru grupuri cu risc ocupaţional şi voiajori (7, 34, 41). EJ, fiind maladie cu focalitate naturală, nu poate fi eradicată, dar prin asocierea diferitelor mijloace preventionale, îndeosebi cele specifice, poate fi adusă şi menţinută sub control.

Bibliografie

1. Bassetti C., Sturzenegger M.: Viral encephalitis; *Terapeut. Unischan.*, 1999, 56, 11, 647-652.
2. Berg S.W., Mitchell B.S., Hanson R.K. *et al.*: System reactions in US Marine corps personnel who received japanese encephalitis vaccine; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24, 265-269.
3. Brinton M.A., Kurane I., Mathew A., *et.al.*: Immune mediated and inherited defenses against flaviviruses; *Clin. Diagn. Virol.*, 1998, 10, 129-135.
4. Buhl M.R., Black F.T., Andersen P.L., Laursen A.: Fatal japanese encephalitis in adanish tourist visiting Bali for 12 days; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1996, 28, 189-193.
5. Cajal N. *et al.*: *Tratat de virusologie medicală*; Ed. Medicală, Bucureşti, vol.I, 1990.
6. Cardosa M.J., Hooi T.P., Kaur P.: Japanese encephalitis virus is an important cause of encephalitis among children in Penang; *South-East Asia J. Trop. Med.*, Publ. Hlth., 1995, 26, 272-275.
7. Chaturvedi U.C., Mathur A., Chandra A. *et al.*: Transplacental infection with japanese encephalitis virus; *J. Infect. Dis.*, 1980, 141, 712-715.
8. Chambers T.J., Tsai T.F., Perviukov Y., Monath T.P.: Vaccine development against dengue and japanese encephalitis: report of a WHO meeting; *Vaccine*, 1997, 15, 1494-1502.
9. Ciufecu E.S.: Familia *Flaviviridae.* În: *Compendiu de virusologie medicală*; Ed. Fundaţiei „România de mâine"; Bucureşti, 1995, 173-174.
10. Desai A., Ravi V., Guru S.C. *et al.*: Detection of autoantibodies to neural antigen in the CSF of japanese encephalitis patients and correlation of findings with the outcome; *J. Neurol. Sci.*, 1994, 122, 109-114.
11. Desai A., Shankar S.K., Ravi V. *et al.*: Japanese encephalitis virus antigen in the human brain and its topographic distribution; *Acta Neuropathol.*, 1995, 89, 368-372.
12. Drăgănescu N.: Virusul encefalitei japoneze B. În: *Arbovirusuri*; sub red.: N. Drăgănescu, Ed. Academiei Române, 1970, 141-159.
13. Gambel J.M., De-Fraites R., Hoke C. *et al.*: Japanese enchepalitis vaccine: persistence of antibody up to 3 years after, a three dose primary series; *J. Infect. Dis.*, 1995, 171, 1074-1078.
14. Goth K.T.: Vaccines for japanese encephalitis; *Lancet*, 1996, 348, 340-344.
15. Hennessy S., Zhengle L., Tsai T.F. *et al.*: Effectiveness of live-attenuated japanese encephalitis virus vaccine: a case-control study; *Lancet*, 1996, 347, 1583-1588.
16. Igarashi A.: Epidemiology and control of japanese encephalitis; *World Health Stat*, Q 45 (2-3), 1992, 299-305.
17. Ivan A., Azoicăi D.: Vaccinarea antiencefalită japoneză. În: *Vaccinologie*; A. Ivan, D. Azoicăi, Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 163-164.
18. Johnson R.T., Burke D.S., Elwell M. *et al.*: Japanese enchephalitis: immunocytochemical studies of viral antigen and inflammatory cells in fatal cases; *Ann. Neurol.*, 1985, 18, 567-571.
19. Kanesa-Thasan N., Putnak R., Hoke C.H.: New and improved vaccines for dengue, japanese encephalitis and yellow fever viruses. În: *New generation vaccines*; Levine M.M., Woodrow G.C., Kaper J.B., Cobon G.S. (coord.), ediţia a II-a, Marcel-Dekker, New York, 1997, 587-595.
20. Kimura K., Doska A., Hashimoto Y. *et al.*: Singlephoton emission CT findings in acute japanese encephalitis; *AJNR*, 1997, 18, 465-468.
21. Kumar R., Mathur A., Singh K.B. *et al.*: Clinical sequelae of japanese encephalitis in children; *Indian J. Med. Res.*, 1993, 97, 9-13.
22. Menot E., Canepa P.: Encéphalite japonaise; *Rev. Sprat. Méd. Gén.*, 1994, 9, 278, 33-39.
23. Misra U.K., Kalita J., Jain S.K., Mathur A.: Radiological and neurophysiological changes in japanese encephalitis; *J. Neurosurg. Psychiatry*, 1994, 57, 1484-1488.
24. Misra U.K., Kalita J.: Anterior horn cells are also involved in japanese-encephalitis; *Acta Neurol. Scand.*, 1997, 96, 114-118.
25. Misra U.K., Kalita J.: Movement disorders in japanese encephpalitis; *J. Neurol.*, 1997, 244, 299-303.
26. Monath T.P., Tsai T.F.: Flaviviruses, în *Clinical virology*; Richman D.D., Whitley R.J., Hayden F.G. (coord.), Churchill-Livingstone, 1997, 1133-1139.
27. Murphy F.A., Fauquet C.M., Bishop D.H.L. *et al.*: *Virus taxonomy.* Sixth International Report of the International Committee on Taxonomy of viruses; *Arch. Virol.*, 1995, Suppl.10.
28. Paul W.S., Moore P.S., Karabatsos N. *et al.*: Outbreak of japanese encephalitis on the Island of Spain, 1990; *J. Infect. Dis.*, 1993, 167, 1053-1058.
29. Plesner A.N., Ronne T.: Allergic mucocutaneous reactions to japanese encephalitis vaccine; *Vaccine*, 1997, 15, 1239-1241.
30. Ravi V., Desai A.S., Shenoy P.K. *et al.*: Persistence of japanese encephalitis virus in human nervous system; *J. Med. Virol.*, 1993, 40, 326-330.
31. Ritchie S.A., Phillips D., Broom A. *et al.*: Isolation of japanese encephalitis virus from Culex annulirostris in Australia; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997, 56, 80-84.
32. Rosen L.: The natural history of japanese encephalitis virus; *Ann. Rev. Microbiol.*, 1986, 40, 395-399.

33. Sharma S., Mathur A., Prakash R. *et al.*: Japanese encephalitis virus latency in peripheral blood lymphocytes and recurrence of infection in children; *Clin. Exp. Immunol.*, 1991, 85, 85-89.
34. Tsai T.F., Chang G.J.J., Yu Y.X.: Japanese encephalitis vaccines. În: *Vaccines*; S.A. Plotkin, W.A. Orenstein (coord.), W.B. Saunders Company, 1999, 672-710.
35. Tasei T.F.: Flaviviruses. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1714-1736.
36. Solomon T.F., Kneen R., Dung N.M. *et al.*: Poliomyelitis-like illness due to japanese encephalitis virus; *Lancet*, 1998, 351, 1094-1098.
37. Tsuchie H., Oda K., Vythilingam I. *et al.*: Genotypes of japanese encephlitis virus isolated in three states in Malaysia; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997, 56, 153-158.
38. Vaughn D.W., Noke C.H.: The epidemiology of japanese encephalitis: prospects for prevention; *Epidem. Reviews*, 1992, 14, 197-222.
39. Zarnea G.: *Tratat de virusologie medicală*; vol. I, II, Ed. Academiei Române, București, 1983.
40. *** Inactivated japanese encephalitis virus vaccine: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIPL); *MMWR*, 1993, RR-1, 1-15.
41. *** Statement on japanese encephalitis vaccine; *CCDR*, 1993, 10, 166-164.
42. *** Arboviral surveillance, Australia; *Weekly Epid. Rec.*, 1995, 70, 49, 347-349.
43. *** Arboviral disease – US, 1994; *MMWR*, 1995, 44, 35, 641-646; și *Weekly Epid. Rec.*, 1995, 70, 46, 329-331.
44. *** Japanese encephalitis, Australia; *Weekly Epid. Rec.*, 1995, 70, 24, 166-167.
45. *** Arboviral infectious of central nervous system, US, 1996-1997; *CCDR*, 1998, 24, 19, 156-159; *MMWR*, 1998, 47, 25, 517-522.
46. *** Japanese encephalitis on the Australian mainland; *Commun Dis. Intell.*, 1998, 22, 73-78.

Febra de Colorado

Date generale

Febra de Colorado (FC) este o infecție acută autolimitantă, cauzată de un virus din familia *Reoviridae*, genul *Coltivirus*, transmis prin căpușe, specii care variază cu zona geografică (1, 12, 13). Boala la om a fost semnalată în 1850, fiind ulterior denumită „febra de căpușă a Munților Stâncoși", „febra de căpușă de Colorado" (5), semnalându-se de-a lungul timpului relativ frecvent în SUA (8, 13, 14). Reproducerea experimentală a bolii la voluntari și la hamsteri, prin inocularea sângelui de la bolnavi, a permis acumularea de informații epidemiologice și clinice și a stimulat cercetările care, după 1944, au permis izolarea virusului de la căpușele *Dermacentor andersoni* și *D. variabilis* și apoi de la oameni (9, 13). Dacă FC are o arie de distribuție cu caracter endemo-sporadic în zona muntoasă din vestul SUA și Canada, virusuri înrudite cu cel specific bolii, inițial descrise, au fost izolate de la oameni, rozătoare sau alte mamifere mici, din diferite arii geografice ale Americii de Nord, Europa și Asia, iar căpușele implicate ca sursă de virus aparțin speciilor *Ixodes ricinus, Ixodes ventalloi*, iar în unele cazuri din Asia, se află în discuție rolul eventual al țânțarilor *Culex tritaeniorhychus* (3, 4, 8, 13). Evoluția severă, îndeosebi la copii, cu meningita aseptică sau encefalita, în 5-10% dintre cazuri, sau prin sfârșit letal prin sindroame hemoragice cu șoc, situează această maladie între cele cu implicații medicale și socioeconomice cu impact populațional major (4, 11).

Agentul etiologic

Coltivirusul este de tip ARN și se cunosc până în prezent mai multe serotipuri înrudite cu agentul etiologic al FC, cunoscute sub denumirea de virusul Salmon Rever (Idaho, SUA), v. Eyach (Germania, Franța), v. S 6-14-03 (California, SUA), v. Banna (China), v. Gansu (China), v. Beijing (China). Un ultim serotip a fost izolat în 1997 în Malaezia, sub denumirea de Radipiro. Coltivirusurile, izolate în America de Nord și Europa, au alcătuit subgrupul A, iar cele din Asia, subgrupul B, existând propunerea ca, astfel, să se constituie un nou gen, sub denumirea de *Seadornavirus* (1, 2, 3, 4, 7). Virusul FC poate fi izolat ușor din sângele periferic sau din cheagul sangvin, conservat la frigider la 6 săptămâni după debutul bolii. Virusul poate fi cultivat pe linii celulare *Vero* sau BHK-21 sau pe șoarecele sugar; rezistă la temperatura camerei sau la +4°C, se conservă timp nelimitat prin congelare, dar este omorât la 60°C, timp de 30 minute, prin tratare cu eter și la un pH acid (5, 13).

Procesul epidemiologic

Sursa de virus este reprezentată, în funcție de zona geografică, de variate specii de căpușe, care pot disemina virusul FC în variatele stadii de dezvoltare (larvă, nimfă, adulte), fără a-l transmite transovarian. FC, fiind infecție cu focalitate naturală, poate evolua în condițiile în care căpușele folosesc drept gazdă, pentru prânzul hematofag, unele mamifere mici, îndeosebi rozătoare. În stadiul adult, căpușa poate parazita animale mai mari și, accidental, omul aflat în situație de risc ocupațional sau agrement. Omul bolnav, cu forme tipice sau subclinice, nu este sursă pentru anturajul său, dar va putea disemina virusul FC prin intermediul căpușei în cazul în care aceasta se alimentează cu sânge în timpul viremiei, care poate persista aproximativ 4 săptămâni de la debutul infecției, când agentul etiologic este prezent în sângele periferic (5, 6, 13). **Modul de transmitere** este *direct* și se realizează cu ocazia prânzului hematofag al căpușei, care poate ajunge la om când acesta pătrunde în zonele cu densitate mare a

acestor insecte sau când sunt transferate spre așezările umane de către rozătoare ori alte mamifere sau prin îmbrăcăminte, echipamente diverse sau automobil. Un mod direct de infectare a omului poate fi constituit și de transfuzia de sânge sau derivate (10, 14). **Receptivitatea** este generală, dar copiii sunt mai receptivi și cu risc de a înregistra evoluții severe. La femeia gravidă se poate produce avortul sau FC congenitală, când infecția s-a produs cu 1-2 săptămâni înainte de naștere. **Factorii dinamizatori-favorizanți** ai procesului epidemiologic sunt predominant naturali, sursele de diferite categorii se întâlnesc îndeosebi în zone de munte, în cele cu surse de apă unde se practică pescuitul, excursiile sau se amenajează locuri pentru campare. Factorii naturali imprimă manifestarea sezonieră de primăvară-vară (2, 9, 13).

Semne clinice de recunoaștere

Incubația este variabilă, între 3 și 14 zile, cu o medie de 3-4. *Invazia* este caracterizată printr-un debut, care în mod obișnuit este brusc, cu creșterea rapidă a febrei, cu frisoane și cefalee intensă. În perioada de stare, se adaugă mialgiile generalizate și severe, hiperestezia cutanată, astenia profundă și prostrația. Este posibil să se înregistreze și grețuri, vărsături și dureri abdominale. Simptomele din partea aparatului respirator nu au o semnificație deosebită. De asemenea, unii bolnavi pot prezenta congestie conjunctivală, cu fotofobie, entantem faringian eritematos, limfadenopatie și o splenomegalie moderată. În 10-15% dintre cazuri se poate observa prezența unui exantem maculo-papular peteșelial. *Convalescența* începe după 7-10 de evoluție, cu posibilitatea unor recurențe, dar, în general, durata acesteia este de 1-3 săptămâni, marcată de o astenie puternică ce poate persista mai multe săptămâni. În cazul copiilor, se pot înregistra meningita aseptică, encefalita și uneori decesul, iar la adulți – epididimita, orhita, pneumonia, hepatita și miocardita (5, 6, 13).

Prevenția

Prevenția generală se referă la educația populației, cu deosebire a grupurilor cu risc crescut, pentru a evita contactul cu căpușele care, după caz, se poate realiza prin dezinsecție, protecție mecanică și utilizarea repelenților cu administrare prin pulverizare sau ca unguente. *Prevenția specifică*, bazată pe utilizarea vaccinurilor, s-a preconizat încă din 1950, iar cercetările au continuat în deceniile următoare. Vaccinurile candidate includ, în prezent, virus omorât prin agenți fizici sau chimici, iar cele pe bază de recombinanți genetici se află în experimentare (5, 13).

Bibliografie

1. Attoui H., Billoir F., Biagini P. *et al.*: Complete sequence determination and genetic analysis of Banna virus and Kadipiro virus: proposal for assignment to a new genus (*Seadornavirus*) within the family *Reoviridae*; *J. Gen. Virol.*, 2000, 81, 6, 1507-1515.
2. Bourée I.: La méningoencéphalite à tiques; *Conc. Méd.*, 1999, 121, 28, 2154-2157.
3. Brown S.E., Gorman B.M., Tesh R.B., Knudson D.L.: Coltiviruses isolated from mosquitoes collected in Indonesia; *Virology*, 1993, 196, 363-367.
4. Chen B.Q., Tao S.J.: Arbovirus survey in China in recent ten years; *Chin. Med. J.*, 1996, 109, 13-15.
5. Drăgănescu N.: Virusul febrei de căpușă de Colorado. În: *Arbovirusuri*; sub red.: N. Drăgănescu, Ed. Academiei Române, București, 1970, 383-389.
6. Goodpasture H.C., Pland J.D., Francy D.B. *et al.*: Colorado tick fever: clinical epidemiologic and laboratory aspects of 228 cases in Colorado în 1973-1974; *Ann. Intern. Med.*, 1973, 131, 288-293.
7. Johnson A.J., Karbatsos N., Lanciotti R.S.: Detection of Colorado tick fever virus by using reverse transcriptase PCR and application of the technique in laboratory diagnosis; *J. Clin. Microb.*, 1997, 354, 1203-1208.
8. Lane R.S., Emmons R.W., Devlin V. *et al.*: Survey for evidence of Colorado tick fever virus outside of the Known endemic area in California; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1982, 31, 837-843.
9. Maillard Ch. : Infections transmisses par les tiques; *Conc. Méd.*, 1998, 26-27, 1887-1889.
10. Mclean R.G., Shriner R.B., Polarny K.S. *et al.*: The ecology of Colorado tick fever in Rocky Mountain National Park in 1974; Habitats supporting the viruss; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1981, 40, 86-90.
11. Spruance S.L., Bailely A.: Colorado tick fever; *Arch. Intern. Med.*, 1973, 131, 288-293.
12. Tsai T.F.: Arboviral infections in the United States; *Inf. Dis. Clin. North Am.*, 1991, 5, 73-77.
13. Tsai T.F.: Coltiviruses (Colorado tick fever). În: *Principles and practices of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.); ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1694-1696.
14. *** Arboviral disease – US, 1994; *MMWR*, 1995, 44, 35, 641-644.
15. *** Transmission of Colorado tick fever virus by blood transfusion, Montana; *MMWR*, 1975, 24, 422-427.

Febra papataci

Date generale

Febra papataci (FP) este o arboviroză descrisă de Pick pentru prima dată în 1886 şi apoi pe Coasta Adriatică, în 1905-1908 (18), având ca sursă şi cale de transmitere flebotomul speciei *Phlebotomus papatasii*. Maladia a fost semnalată în numeroase alte zone geografice din Europa şi Asia, America Centrală şi de Sud. Iniţial, a fost denumită febra de flebotomi, *Sandfly fever* şi febra de 3 zile.

În România, FP a fost semnalată şi descrisă de Haţieganu, în 1936, şi Ionescu-Mihăeşti, în 1938, pentru ca, în 1945-1946, Zaharia să publice date privind cea mai semnificativă epidemie care a evoluat în zona Dunării, iar Lupaşcu *et al.* să descrie epidemia din Banat din 1951-1952 (4, 6, 13, 18, 19).

În 1909, Doerr *et al.* au produs boala la voluntari, după injectarea serului de la bolnavii aflaţi în prima zi de febră. În timpul şi după al doilea Război Mondial, Sabin *et al.* reproduc boala la şoarecele sugar prin inoculare intracerebrală a sângelui recoltat de la bolnavi din Sicilia, dovedindu-se ulterior existenţa serotipurilor sicilian şi Napoli (4, 5, 11, 13, 15).

Agentul etiologic

Virusul febrei papataci (VFP) face parte din familia *Bunyaviridae*, în care sunt incluse peste 200 de virusuri grupate în 4 genuri, între care şi *Phlebovirus*, deosebite între ele prin caracteristici genetice, morfologice, biochimice şi imunologice (9, 10). Phlebovirusurile circulă în cadrul focalităţii naturale asigurate de relaţia dintre artropode şi vertebrate, dependentă de condiţiile climatice. Cele 8 serotipuri antigenice de *Phlebovirus* au o răspândire diferită de la o arie geografică la alta. În afara de VFP, cu variantele de Sicilia şi Napoli, transmise în Europa şi Asia de către *Phlebotomus papatasii*, varianta de Toscana, deosebită de celelalte, are ca sursă şi cale de transmitere *Phlebotomus perniciosus*, implicat în producerea de îmbolnăviri în lunile de vară, la copii şi adulţi, rezidenţi sau voiajori, în special din zona mediteraneană (7, 8, 9, 10, 12). Virusul FP este de tip ARN, cultivă pe culturi celulare de rinichi de şoarece, de om şi celule *vero*, provenind de la maimuţa verde africană. VFP rezistă 7 zile la temperatura camerei, 14 zile în glicerină 50% sau în soluţie de citrat de sodiu şi câteva luni de zile în serul sangvin, menţinut la +4°C. În schimb, VFP este distrus în 10 minute la 55°C şi sub acţiunea bilei sau a decontaminanţilor chimici (2, 3, 5, 14).

Procesul epidemiologic

Sursa şi calea de transmitere a VFP sunt reprezentate de flebotomi, cu numeroase specii, dintre care numai unele sunt implicate în producerea bolii la om. Flebotomul femelă este sursa care poate transmite VFP transovarian. Infectarea prin sângele ingerat de la *omul purtător preinfecţios*, cu 1-2 zile înaintea invaziei şi pe durata acesteia, face ca flebotomul să devină sursă după 7-8 zile şi să rămână în această situaţie pe toată durata vieţii, care este de 12-21 zile. Flebotomii, pentru a deveni surse pentru VFP, au nevoie de condiţii ecologice caracterizate prin mediu uscat şi temperaturi ridicate peste +20°C. În general, flebotomii devin activi după apusul soarelui când, pentru a se hrăni cu sângele omului sau al animalelor (îndeosebi rozătoare), produc o înţepătură dureroasă şi pruriginoasă. Pe durata sezonului friguros, supravieţuiesc numai larvele flebotomilor (4, 14, 16). *Phlebotomus papatasii* face parte din familia *Psychodidae*, genul *Phlebotomus*, care preferă zonele costiere şi văile râurilor şi fluviilor (4, 16). În România, s-au identificat, îndeosebi în zona de sud a Banatului, *Phlebotomus papatasii, P. major, P. perfilievi* şi *P. Chinensis* (4, 14, 18).

Receptivitatea este generală. Imunitatea postinfecţie este specifică de serotip, durează 2-3 ani de zile, iar în zonele endemice, reinfecţiile începând din copilărie creează un fond de imunitate cu înalt nivel protectiv. După primoinfecţie, imunitatea poate fi insuficientă, ceea ce explică posibilitatea recăderilor. Indiferent de vârstă şi zonă geografică, infecţia cu VFP are, cu unele excepţii, o evoluţie favorabilă, fără complicaţii, sechele sau decese (7, 13, 14, 15).

Procesul epidemiologic al febrei papataci se poate manifesta *sporadic*, *endemic* sau *epidemic*, dependent de condiţiile ecologice generale şi de evoluţia ciclică anuală a perioadelor călduroase şi secetoase, favorabile activităţii flebotomilor. În România, febra papataci a fost semnalată în lunile de vară, predominant în mediul rural şi în anii călduroşi şi secetoşi, iar în mod obişnuit, zonele din sudul Banatului prezintă cele mai propice condiţii pentru biologia flebotomilor (4, 5, 6, 13, 14).

Semne clinice de recunoaştere

După o *incubaţie* care durează până la 7 zile, are loc *invazia*, cu un debut brusc, cu febră, cefalee, frisoane şi alterarea stării generale. *Perioada de stare* se caracterizează prin prezenţa febrei, cu valori variate, faciesul şi conjunctivele congestionate, dureri în globii oculari, mialgii intense, îndeosebi lombalgii şi dureri în membrele inferioare, artralgii, tulburări gastrointestinale, insomnie, agitaţie, delir şi chiar stare tifică (13, 18, 19). *Convalescenţa* se instalează treptat, după 3-4 zile de evoluţie, dar poate persista pentru mai multe zile, adinamia şi o stare depresivă şi, uneori, pot semnala recăderi. În general, maladia evoluează fără complicaţii, sechele sau decese (13, 14, 18, 19).

Prevenţia

Prevenţia generală se bazează pe cooperarea populaţiei în acţiunile de autoprotecţie, utilizarea insecticidelor, a repelenţilor şi a mijloacelor mecanice. Măsurile de prevenţie generală au caracter sezonier şi cu implicaţii zonate geografic. *Măsurile de prevenţie specială* sau *specifice* nu au depăşit stadiul unor experimente, inclusiv cu vaccinuri candidate (1, 5, 17).

Bibliografie

1. Ananian S.A.: Date experimentale asupra imunizării active contra febrei papataci cu vaccin formolat; *JMEI*, 1945, 9, 13-16.
2. Cajal N. *et al.*: *Tratat de virusologie medicală*; Editura Medicală, Bucureşti, vol. 1, 1990.
3. Ciufecu E.S.: Familia *Bunyaviridae*. În: *Compendiu de virusologie medicală*; Ed. Fundaţiei „România de mâine”, Bucureşti, 1995, 215-217.
4. Dăncescu P.: *Cercetări asupra distribuţiei, morfologiei, biologiei, ecologiei şi fenologiei speciilor de flebotomi în ţara noastră*; Teză de doctorat, Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1959.
5. Drăgănescu N.: Arbovirusurile din grupul *Phlebotomus*. În: *Arbovirusuri*; Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1970, 341-353.
6. Lupaşcu Gh. *et al.*: Contribuţii la studiul febrei papataci; *Bul. Şt. Acad. României*, Secţia de Şt. Medicale, 1956, 8, 1, 265-274.
7. Nicoletti L., Verani P., Caciolli S. *et al.*: Central nervous system involvement during infection by *Phlebovirus toscana* of residents in natural foci in central Italy (1977-1988); *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1991, 45, 429-436.
8. Nicoletti L., Ciuzolini M.G., Verani P.: Sandfly feever viruses in Italy (Review); *Arch. Virol.*, 1996, Suppl. 11, 41-46.
9. Peters C.J., Le-Duc J.W.: *Bunyaviridae:* bunyaviruses, phleboviruses and related viruses. În: *Textbook of Human Virology*; Belshe R.B. (coord.), St. Louis: Mosby-Year Book, 1991, 571-577.
10. Peters C.J.: Toscana virus. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1853-1854.
11. Peters C.J.: Infections caused by arthropod and rodent borne viruses. În: *Principles of Internal Medicine*; Harrison T.R. (coord.), ediţia a XV-a, vol. 1, International Ed., McGraw-Hill, 2001, 1152-1166.
12. Russell P.K.: *Bunyaviridae*. În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.); Churchill-Livingstone, New York, 1988, 914-918.
13. Stănescu Vl. : *Febra papataci în România*; Teză de doctorat, IMF Bucureşti, 1949.
14. Teodorovici Gr.: Febra papataci (Febra de trei zile). În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; sub red.: Gr. Teodorovici, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 384-387.
15. Tesh R. *et al.*: Serological studies on the epidemiology of sandfly fever in Old World; *WHO Bull.*, 1976, 54, 663-678.
16. Valeriu A.: Flebotomii. În: *Ghid de boli tropicale*; Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1980, 75-76.
17. Valeriu A.: Boli febrile transmise prin flebotomi. În: *Ghid de boli tropicale*; Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1980, 382-383.
18. Voiculescu M.Gh.: Febra papataci. În: *Boli infecţioase*; sub red.: M.Gh. Voiculescu, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 796-799.
19. Zaharia C.: Epidemia de febră papataci în Valea Dunării; *Med. Română*, 1946, 5, 8-24.

Infecţii cu arenavirusuri

Aurel Ivan

Introducere

Infecţiile cauzate de arenavirusuri (AV), denumite adesea arenaviroze, deşi semnalate recent, constituie un important capitol de patologie infecţioasă, prin gravitatea evoluţiei clinice, caracterul de boli cu focalitate naturală şi riscul „import-exportului” surselor de virus. Până în prezent, în grupul arenavirozelor sunt incluse, ca entităţi principale descrise şi la oameni, meningita coriolimfocitară şi febra hemoragică de Lassa. La acestea se adaugă febrele hemoragice Tacaribe, Junin, Machupo, Guanarito şi Sabia din America Latină, produse de virusuri înrudite genetic şi antigenic. Acestea alcătuiesc „complexul Tacaribe”, care include şi virusuri ce nu au fost izolate de la oameni, cum sunt în America de Sud virusurile: Latino, Parana, Tamiami, Flexal ş.a., iar în America de Nord, Tamiami şi Whitewater-Arroyo (Tabelul I).

Tabelul I
Principalele arenaviroze care pot afecta grav sănătatea omului

Denumirea	Aria principală de răspândire	Anul descoperirii	Surse şi căi de transmitere a virusului
Meningita coriolimfocitară	Universal, cu excepţia Australiei	1933	*Mus domesticus* *Mus musculus*
Febra hemoragică (FH) de Junin	Argentina	1943 1958	*Calomys musculinis* *Calomys laucha* *Mus musculus* *Akodon arenicola* *Akodon obscurus* *Oryzomys flavescens* *Cavia pamparum*
FH de Machupo	Bolivia	1959	*Calomys callosus*
FH de Lassa	Nigeria, Liberia, Guineea, Sierra Leone şi alte ţări din Africa de Vest	1969 1970	*Mastomys natalensis* *Mastomys huberti* *Mastomys erythroleucus*
FH de Guanarito	Venezuela	1989 1991	*Sygmodon alstoni* *Zygodontomys brevicauda* *Proechimys guavrae* *Oryzomys fulvescens* *Rattus rattus*
FH de Sabia	Brazilia	1990	Şoareci şi şobolani: specii variate

Coriomeningita limfocitară

Aurel Ivan

Date generale

Coriomeningita limfocitară (CML) este prima arenaviroză care a fost descrisă în 1933, cu ocazia investigaţiilor efectuate într-un episod epidemic de encefalită de St. Louis, iar izolarea agentului etiologic a fost realizată prin pasaje pe maimuţe. În 1934, Amstrong a izolat virusul CML, considerat a fi implicat în 8-10% din etiologia meningitelor cu lichid clar şi a altor manifestări subclinice la om, iar ca urmare a transmiterii transplacentare, în producerea de malformaţii congenitale (1, 15, 18). CML are o răspândire universală, dar cu predominanţă în Europa, America de Nord, Centrală şi de Sud, unde are caracter de zooantroponoză cu focalitate naturală, întreţinută de rozătoarele *Mus domesticus* şi *Mus musculus* de la care virusul poate fi diseminat omului sau, în condiţii de laborator, altor rozătoare, cum ar fi hamsterul sirian (*Mesocricitus auratus*) (8, 9, 10, 15, 18).

Agentul etiologic

Virusul CML este de tip ARN, face parte din familia *Arenaviridae*, genul *Arenavirus*, are un virion cu forme şi dimensiuni variate (rotund, oval ; diametru de 50-100 nm), cu o anvelopă glicoproteică, cu spiculi, iar în interior se află granule cu diametru de 20-25 nm. Antigenele principale sunt reprezentate de glicoproteinele G_1 şi G_2, dintre care prima imprimă, îndeosebi, variaţia genetică şi antigenică. Un alt antigen este reprezentat de proteina N şi de altele din peretele virionului, iar anticorpii anti-N sunt decelaţi prin testul de imunofluorescenţă indirectă (4, 7, 11). Multiplicarea pe mediile celulare nu este însoţită de efecte citopatice evidente. Virusul CML produce, la rozătoare, infecţii benigne, cu tendinţă la cronicizare, cu transmitere intraspecifică, atât verticală, cât şi orizontală, cu viremie prelungită, dar fără a afecta creşterea şi fertilitatea. Maimuţele *Macaccus* se infectează uşor prin inhalarea aerosolilor cu virusul CML, marmosetele însă fac forme grave, deseori mortale. Diagnosticul de laborator se poate realiza folosind culturile celulare, inocularea la şoarecele tânăr adult pe cale cerebrală şi decelarea anticorpilor în serul sangvin prin ELISA, testul de imunofluorescenţă indirectă, reacţia de fixare a complementului şi de neutralizare (7, 13, 14).

Procesul epidemiologic

CML fiind o maladie cu focalitate naturală, prezenţa sa este determinată de existenţa **surselor de virus** printre rozătoarele din familia *Muridae*, subfamilia *Murinae*, speciile *Mus domesticus* şi *Mus musculus*. La aceştia se pot asocia diferite specii de şoareci, şobolani, cobai şi hamsteri, iar în anumite condiţii, pot fi implicaţi câinii şi porcii (3, 6, 8, 15, 18). Prezenţa acestor surse are o densitate care variază cu zona geografică şi aceasta este foarte diferită chiar în arealul unei ţări, dependent de condiţiile naturale şi cele economice. Sursele pot fi reprezentate de rozătoarele incriminate, cu infecţie acută, cronică sau starea de *purtător preinfecţios*, *sănătos* ori *fost bolnav*. Produsele patologice prin care sursele diseminează virusul CML sunt: urina, lichidul cavităţii orale şi materiile fecale. Rozătoarele incriminate ca sursă pot răspândi virusul toată viaţa, inclusiv ereditar (15, 18).

Modurile şi căile de transmitere. Virusul CML se poate transmite *direct* prin contactul omului cu rozătoarele, inclusiv muşcătura acestora. În acest caz, transmiterea se realizează prin aerul contaminat cu aerosoli septici. Transmiterea virusului CML se poate produce şi în condiţii de laborator, prin secreţiile, excreţiile sau cadavrele şoarecilor, şobolanilor, cobailor sau hamsterilor. Transmiterea *indirectă* se poate produce prin aer, obiecte, alimente (inclusiv cele folosite pentru animalul de laborator), pulbere de sol şi mâini contaminate prin produsele patologice (în principal, urina) eliminate de către sursele reprezentate de speciile de rozătoare menţionate (15, 17, 18).

Receptivitatea la infecţia cu virusul CML este generală, dar tinerii adulţi sunt mai frecvent afectaţi, la fel şi grupurile cu risc ocupaţional. În funcţie de rezultatele anchetelor seroepidemiologice, se apreciază că, în marile centre urbane, 5-10% dintre adulţi posedă anticorpi antivirus CML. Femeile gravide care sunt afectate de infecţia, chiar benignă, cu virusul CML înregistrează tulburări ale evoluţiei sarcinii, iar nou-născutul poate prezenta hidrocefalie, microcefalie, corioretinită sau diferite asocieri. Infecţia congenitală poate fi mult mai frecventă comparativ cu ceea ce se raportează (2, 15, 18, 20). Anticorpii neutralizanţi care apar după infecţie au capacitate protectivă pe o durată variabilă de timp, cu posibilitatea instalării unei toleranţe imunologice, însoţită de apariţia unei infecţii inaparente (12, 15, 18). Procesul epidemiologic se manifestă predominant *sporadic* şi prin *epidemii* cu extensivitate limitată, în relaţie evidentă cu densitatea rozătoarelor, cu migraţia periodică a acestora spre aşezările umane, sezonalitatea şi caracteristicile meteorologice anuale (15, 18).

Semne clinice de recunoaştere

După o *incubaţie* de 3-14 zile, infecţia cu virusul CML debutează insidios, ca o stare febrilă de tip gripal, cu limfadenopatie, exantem maculo-papular, cu febră pentru câteva zile, cefalee, uneori severă. În *perioada de stare* se instalează un nou puseu febril, pe fondul simptomelor de debut, la care se pot adăuga bradicardia, leucopenia, trombocitopenia, cu modificări ale LCR. Formele cu evoluţie mai gravă înregistrează semne de encefalită, psihoză, paraplegie şi diferite tulburări senzitivo-motorii. După o *evoluţie* de 1-3 săptămâni, în unele cazuri, poate fi semnalată prezenţa orhitei, miocarditei, artritelor sau a alopeciei. Deşi CML evoluează cel mai adesea benign, subclinic sau inaparent, complicaţiile amintite pot explica şi unele decese, urmare a encefalitei, meningitei acute şi mielitei (15, 16, 18, 19).

Prevenţia

Prevenţia generală se realizează prin deratizări periodice în aşezările umane, evitarea pătrunderii neprotejate a omului în focalitatea naturală şi protecţia gravidelor şi persoanelor care efectuează experimente cu animale de laborator, lucrează în biobaze sau în zoostabilimente (15, 18). *Prevenţia specială* cu antivirale are indicaţii limitate pentru persoane sau grupuri cu risc major de infecţie. Ribavirina poate fi administrată precoce, atât pre-, cât şi postexpunere, timp de 6-8 zile, cu 3 doze pe zi, variind între 7,5 şi 30 mg/Kg greutate corporală. *Prevenţia specifică* nu beneficiază de vaccinuri cu largă utilizare. Se află în experimentare vaccinuri candidate preparate pe bază de recombinanţi genetici (15, 18).

Bibliografie

1. Amstrong C., Lillie R.D.: Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St. Louis encephalitis epidemic; *Publ. Health Rep.*, 1934, 49, 1019-1927.
2. Barton L.L., Budd S.C., Morzitt W.S. *et al.*: Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection in twins; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1993, 12, 942-946.
3. Biggar R.J., Woodall J.R., Walter P.D. *et al.*: Lymphocytic choriomeningitis outbreak associated with pet hamster: Fifty-seven cases from New York State; *JAMA*, 1975, 232, 494-500.
4. Burns J.W., Buchmeier M.J.: Glycoproteins of the arenaviruses. În: *The Arenaviridae*; Salvato M.S. (coord.), Plenum, New York, 1993, 17-31.
5. Childs J.E., Glass G.E., Ksiazek T.G. *et al.*: Human-rodent contact and infection with lymphocytic choriomeningitis and Seoul viruses in an inner city population; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1991, 44, 117-121.
6. Childs J.C., Glass G.E., Korch G.W. *et al.*: Lymphocytic choriomeningitis virus infection and house mouse (*Mus musculus*) distribution in urban Baltimore; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992, 47, 27-34.
7. Ciufecu E.S.: Familia *Arenaviridae*. În: *Compendiu de virusologie medicală*; sub red.: Ciufecu E.S.; Editura Fundaţiei „România de mâine", Bucureşti, 1995, 217-219.
8. Dykewitz C.A., Dato V.M., Fisher-Hoch S.F. *et al.*: Lymphocytic choriomeningitis outbreak associated with nude mice in a research institute; *JAMA*, 1992, 267, 1349-1353.
9. Farmer T.W., Janeway C.A.: Infection with the virus of lymphocytic choriomeningitis; *Medicine*, Baltimore, 1942, 2, 11-16.
10. Hinman A.R., Fraser D.W., Douglas R.G. *et al.*: Outbreak of lymphocytic choriomeningitis virus infection in medical center personnel; *Am. J. Epidem.*, 1975, 101, 103-106.
11. Howard C.R.: Antigenic diversity among the arenaviruses. În: *The Arenaviridae*; Salvato M.S. (coord.), Plenum, New York, 1993, 37-50.
12. Klavinskas L.S., Whitton J.L., Oldstone M.B.A.: Molecular anatomy of the cytotoxic T-lymphocyte responses to lymphocytic choriomeningitis virus. În: *The Arenaviridae*; Salvato M.S. (coord.), Plenum, New York, 225-242.
13. Lehmann-Grube F.: *Lymphocytic choriomeningitis virus*; Springer, New York, 1971.
14. Park J.Y., Peters C.J., Rollin P.E. *et al.*: Development of an RT-PCR assay for diagnostic of lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) infection and its use in a prospective surveillance study; *J. Med. Virol.*, 1997, 51, 107-114.

15. Peters C.J.: Lymphocytic choriomeningitis virus, Lassa virus and the South American Hemorrhagic Fevers. În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1855-1862.
16. Smadel J.E., Green R.H., Paltauf R.M. *et al.*: Lymphocytic choriomeningitis: Two human fatalities fallowing an unusual febrile illness; *Proc. Soc. Exp. Bibl. Med.*, 1942, 49, 683-689.
17. Varizee B.E., Douglas R.G., Betts R.F. *et al.*: Lymphocytic choriomeningitis in university hospital personnel; *Am. J. Med.*, 1975, 58, 803-807.
18. Voiculescu M. Gh.: Choriomeningita limfocitară. În: *Boli infecțioase*; sub red.: M.Gh. Voiculescu, vol. 2, Editura Medicală, București, 1990, 267-270.
19. Warkel R.L., Rinaldi C.F., Bancroft W.H. *et al.*: Fatal acute meningoencephalitis due to lymphocytic choriomeningitis virus; *Neurology*, 1973, 23, 198-202.
20. Wright R., Johnson D., Neumann M. *et al.*: Congenital lymphocytic choriomeningitis virus syndrome: A disease that mimics congenital toxoplasmosis or cytomegalovirus infection; *Pediatrics*, 1997, 100, E 9-12.

Febra de Lassa

Constantin Ciufecu, Elvira Sînziana Ciufecu

Date generale

Virusul febrei de Lassa (VFL) face parte din genul *Arenavirus*, familia *Arenaviridae*. Virionul este pleomorfic, rotund-ovoid, prezintă o membrană densă electronooptic, cu proiecții asemănătoare țepilor și cu un număr variabil de incluziuni dense, care sugerează particulele de nisip. VFL a fost pus în evidență în 1969, în Nigeria, de la un caz de boală acută, după care au mai fost izolate încă 6 virusuri înrudite antigenic cu Lassa: *Mopeia*, *Mobala*, *Ippy*, în Africa, *Flexal*, *Sabia*, în Brazilia, și *Guanarito*, în Venezuela. Datele referitoare la virusul *Lassa* necesare analizei epidemiologice provin din indicatorii de mortalitate, morbiditate și din studiile serologice de prevalență. Letalitatea în febra Lassa (FL) se ridică la 15-20% printre pacienții spitalizați și la 30% printre personalul medical și paramedical de îngrijire (în 1970, F.D. Frame – CDC remarca „veritabila înclinație pe care o avea VFL de a ucide personalul medical și paramedical"). Studiile serologice de prevalență, în zonele în care circulă virusul (de exemplu, Sierra-Leone), au sugerat existența a numeroase cazuri subclinice, de care, dacă se ține cont, mortalitatea scade la 1%. În ceea ce privește morbiditatea, date fiind dificultățile de diagnostic clinic și absența laboratoarelor în zonă, se admite că este subraportată. În studiile serologice s-a utilizat cu precădere imunofluorescența indirectă (fiabilă, simplă, mai puțin costisitoare), prezența anticorpilor Ig M specifici, care dispar în câteva luni, având valoare prezumtivă; anticorpii Ig G persistă ani de zile. Reacția ELISA (Ig M, Ig G) specifică a fost utilizată în studiile de prevalență.

Agentul etiologic

VFL are o morfologie asemănătoare cu celelalte arenavirusuri, caracteristică pe baza căreia au fost induse, de altfel, în același taxon. Virionii sunt pleomorfici (rotunzi-ovali) cu dimensiuni medii de 70-140 mm. Virusul este învelit într-o membrană densă, prezentând proiecții („țepi") lungi de 10 nm. Caracteristica principală este prezența internă a unor particule electronodense în număr de 2-10, cu un diametru de 25 nm, conectate între ele prin filamente subțiri. Virusul conține o proteină structurală, o nucleoproteină aderentă de ARN, neglicosilată de 63-72 Kda și 2 glicoproteine GP1 și GP2 de 65, respectiv 38 Kda, care provin prin clivaj enzimatic dintr-o proteină precursor GPC. GP1 conține determinanții care interacționează cu receptorii virali și este recunoscută de anticorpii neutralizanți, în timp ce GP2 conține situsurile care promovează fuziunea membranei la pH acid, necesară pătrunderii virusului în celulă pe cale endosomală. Genomul este constituit dintr-un ARN bisegmentat. Virusul este rapid inactivat de solvenții lipidelor (eter, cloroform, deoxicholat de sodiu), de mediul acid (pH sub 5), de razele ultraviolete cu lungime de undă scurtă, de substanțele clorigene, formol, fenol, glutaraldehidă, beta-propriolactonă și căldură la 56°C în 30 minute. Virusul este sensibil la ribavirină. VFL se multiplică în culturi celulare (linia continuă *Vero* sau linia L), cu efect citopatic lipsit de specificitate, manifestat prin rotunjirea celulelor și desprinderea lor de substratul solid, parțial sau total (exfoliere).

Arenavirusurile infectează mamiferele a căror receptivitate este recunoscută. În laborator, pentru izolare, se utilizează în special șoarecele, cobaiul și hamsterul, la care infecția se manifestă acut, imunizant, cronic sau fatal. Maimuțele sunt, de asemenea, receptive, dar încă nu s-a cercetat comportamentul mamiferelor domestice, însă neimplicarea acestora (canide, feline, bovidee, ovine etc.) în procesul epidemiologic este acceptată. Replicarea VFL are loc la nivelul unde se manifestă infecția la toate gazdele care nu au rol de sursă (de regulă, prin inhalarea aerosolilor contaminanți), la nivelul ganglionilor limfatici ai hilului pulmonar, în pulmon și, în final, și în alte organe parenchimatoase, infiltratele interstițiale și edemul fiind prezente. Macrofagul este parazitat de la bun început, urmat apoi și de alte timpuri de celule, inclusiv celulele epiteliale. Răspunsul imun poate fi atât protector, cât și nociv, cel celular (hipersensibilitate de tip întârziat și citolitic prin limfocitele T) fiind considerat mecanismul major în vindecare și imunopatologie. La rozătoarele care reprezintă sursa naturală, VFL induce o infecție cronică ce durează practic toată viața, ori de câte ori infecția are loc în perioada fetală sau neonatală, și o infecție tranzitorie, imunizantă, la adulți. Excreția

urinară a virusului în perioada viremică este dovedită şi importantă din punct de vedere epidemiologic.

Procesul epidemiologic

Procesul epidemiologic în cazul arenavirozelor, depinde de cel epizootologic şi de comportamentul şi factorii ce guvernează relaţiile omului cu rozătoarele sursă, care elimină virusul prin urină şi salivă. Insectele hematofage nu transmit virusul. Transmiterea de la persoană la persoană, mai rară în cazul celorlalte cinci arenavirusuri patogene pentru om, este destul de frecvent întâlnită în cazul VFL. Transmiterea nosocomială are loc, foarte probabil, prin aerosoli sau, în cazul personalului de îngrijire, prin contactul soluţiilor de continuitate cu fluidele infectante ale pacientului. Transmiterea prin dispozitive medicale (ace, seringi, etc.) nesterilizate a fost, de asemenea, semnalată. Contactul infectant, în afara spitalului, se pare că se produce prin aerosoli, aşa cum o sugerează observaţiile referitoare la virusul *Lassa*, *Machupo* şi *Junin*, a căror prezenţă în sperma convalescenţilor sugerează şi posibila transmitere sexuală. VFL a fost izolat din sperma unui convalescent şi, după 6 săptămâni de la episodul acut, a fost izolat şi din laptele matern. Transmiterea prin aerosoli în laboratoarele de diagnostic necesită precauţii speciale, manipularea virusului viu impunând asigurarea unui nivel de protecţie maxim („Biosafety level 4 containment").

În ceea ce priveşte personalul de îngrijire a bolnavilor, cea mai periculoasă expunere rămâne cea parenterală, care trebuie evitată prin instruire şi folosirea obligatorie a măştilor, şorţului şi mănuşilor. Contacţii se termometrizează, toaletele se decontaminează, actul sexual se protejează. În cazul animalelor cu potenţial de sursă, virusul supravieţuieşte prin transmitere congenitală verticală în populaţia de rozătoare. Transmiterea orizontală are loc prin secreţii nazale, salivă, urină aerosolizabilă, contaminarea mediului exterior şi mai ales prin muşcături. Purtătorii cronici de virus, îndeosebi masculii, sunt surse periculoase care, prin împerecheri, transmit virusul femelelor, de la care acesta este transferat descendenţilor de ambele sexe. Încă nu se cunoaşte de ce arenavirusurile şi surselor de tipul rozătoarelor au focalitate naturală, limitată la o anumită arie geografică. În cazul VFL, cele mai multe surse pentru om sunt reprezentate de speciile *Mastomys* (mai ales *Mastomys natalensis*), rozătoare infectate cronic. Specia *Mastomys huberti* trăieşte în gospodăriile localnicilor şi în jurul acestora (aerosoli, excrete, sacrificări-capturări), în timp ce specia *Mastomys erthroleucus* pare să fie responsabilă de transmitere în zonele agricole, miniere, în cele cu mărăciniş. Genul *Mastomys* cuprinde cel puţin opt specii cunoscute, distribuite larg în zona subsahariană. Este remarcat faptul că FL este singura dintre arenaviroze care a fost „exportată" în Anglia, SUA, Japonia, Israel, Olanda şi Germania.

Semne clinice de recunoaştere

După o perioadă de *incubaţie* de 10 zile, *debutul* este insidios, cu febră şi stare de rău, care se accentuează treptat. Mialgiile şi starea de prostraţie sunt nelipsite în *perioada de stare*, însoţite de simptomatologia implicării seroaselor şi a altor organe. Sunt prezente, de asemenea, simptomele gastrointestinale (dureri abdominale, greţuri, vărsături, diaree sau constipaţie). În 2/3 din cazuri apare angina, faringita inflamatorie exsudativă. Durerile retrosternale, tusea şi epansamentele pleurale, ca şi sângerările pot apărea în maximum 1/3 dintre cazuri. Creşterea permeabilităţii vasculare (edem facial, lichid pleural) este un semn al unui prognostic rezervat. Semnele clinice în perioada de stare permit în zonă un diagnostic în 75% dintre cazuri. Anginele, vomele, sângerările prognozează o creştere de 2,5 ori a riscului de deces. FL afectează şi copiii, la care diagnosticul este dificil, constituind o problemă pediatrică. Viremia, la supravieţuitori, durează 2-3 săptămâni, dispărând o dată cu defervescenţa; complicaţiile sunt prezente sub forma unei poliserozite şi a unei pericardite recurente, a meningitei aseptice, encefalitei sau encefalopatiei, ataxiei cerebeloase şi hipoacuziei parţiale, totale, uni- sau bilaterală, tranzitorie sau permanentă. FL trebuie suspectată ori de câte ori un pacient febril se întoarce din zonele rurale edemice (Nigeria, Sierra Leone, Liberia, Guineea). Cazurile benigne, atipice, necesită diagnostic de laborator. Diagnosticul diferenţial se face cu malaria, febra tifoidă, shigellozele. Diagnosticul de laborator constă în izolarea virusului din sânge/ser, în perioada viremică (circa 14 zile), sau ţesuturi necroptice, utilizând linia celulară *Vero*, cu detectarea antigenului după 5-7 zile, cu testul ELISA-Captură. Se utilizează cu succes (75-80%) şi RT-PCR. Anticorpii se pot evidenţia prin RFC, IF, ELISA. Anticorpii specifici Ig M şi Ig G sunt prezenţi simultan.

Prevenţie şi control

În *prevenţia specială*, ribavirina s-a dovedit eficace în tratamentul FL, fiind utilizată în formele severe şi în cazurile care prezintă un risc mare (procedee invazive, infecţii, contacte cu materialul infectat al unor soluţii de continuitate), se administrează pe o durată de 14 zile, *per os*, zilnic 1-2 g. Prevenţia şi controlul arenavirozelor, în afara măsurilor mai sus enumerate referitoare la clinici şi laboratoare şi la comportamentul lucrătorilor, presupune şi reducerea numărului de rozătoare prin metodele cunoscute, cel puţin în vederea eliminării din gospodării şi din case (eliminarea surselor de hrană, bariere pentru a nu pătrunde în depozite, cămări etc., zonă controlată peridomestic). Controlul extradomestic în zonele endemice (agricole, păduri tropicale etc) este practic imposibil de realizat; ceea ce aduce în discuţie singurul mijloc prevenţional eficient: vaccinul împotriva FL. În acest scop s-a utilizat *tulpina Armstrong* a virusului choriomeningitei limfocitare cu virulenţă redusă, capabilă să protejeze experimental şi împotriva infecţiei cu VFL. Se află, în variate stadii de experimentare, vaccinuri obţinute prin inginerie genetică, ale căror antigene imunogene să evoce apariţia anticorpilor neutralizanţi şi utilizarea genelor VFL, vehiculate de o tulpină vie de virus *Vaccinia*, care exprimă gena GPC, capabile să protejeze cobaiul şi primatele.

Bibliografie

1. *** Lassa fever imported to England; *CDR*, 2000, 10, 11, 99-102.
2. *** Lassa fever, case imported to Germany [news]; *Weekly Epidemiol. Rec.*, 2000, 75, 3, 17-18.
3. Bajani M.D., Tomori O., Rollin P.E. *et al.*: A survey for antibodies to Lassa virus among health workers in Nigeria; *Transactions Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1997, 91, 4, 379-381.
4. Cao W., Henry M.D., Borrow P. *et al.*: Identification of alpha-dystroglycan as a receptor for lymphocytic choriomeningitis virus and Lassa fever virus; *Science*, 1998, 282, 5396, 2079-2081.
5. Djavani M., Yin C., Xia L. *et al.*: Murine immune responses to mucosally deliverent *Salmonella* expressing Lassa fever virus nucleoprotein; *Vaccine*, 2000, 18, 15, 1543-1554.
6. Djavani M., Lukashevich I.S., Sanchez A. *et al.*: Completion of the Lassa fever virus sequence and identification of a RING finger open reading frame at the L RNA 5' End; *Virology*, 1997, 235, 2, 414-418.
7. Ebisawa I.: Is MBSL – level ward needed for the treatment of viral hemorrhagic diseases and pest? – Kansenshogaku Zasshi; *J. Jap. Assoc. Infect. Dis.*, 2000, 74, 2, 87-95.
8. Hirabayashi Y.: Lassa fever: its virological and clinical aspects (Review – Ryoikibetsu Shokogun Shirizu), 1999, 23, 1, 80-84.
9. Hotta H.: Viral Hemorrhagic fever-Ebola hemorrhagic fever, Marburg disease and Lassa fever (Review – Rinsho Byori); *Jap. J. Clin. Pathol.*, 1998, 46, 7, 651–655.
10. Kager P.A.: Viral hemorrhagic fever; *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1998, 142, 9, 448-451.
11. Krasniaskii V.P., Gradoboev V.N., Borisevich I.V. *et al.*: Development and study of properties of immunoglobulins against Lassa fever; *Voprosy Virusol.*, 1997, 42, 4, 168-171.
12. Krasniaskii V.P., Gradoboev V.N., Borisevich I.V. *et al.*: Development and study of immunoglobulins against Lassa fever; *Voprosy Virusol.*, 1997, 42, 2, 71-74.
13. Lukashevich I.S., Djavani M., Shapiro K. *et al.*: The Lassa fever virus L gene: nucleotide sequence, comparison, and precipitation of a predicted 250 kDa protein with monospecific antiserum; *J. Gen. Virol.*, 1997, 78, 3, 547-551.
14. Masuda G.: Viral haemorrhagic fever (Review – Rinsho Byori); *Jap. J. Clin. Pathol.*, 1997, 45, 8, 751-756.
15. Peters C.J., Michael B., Rollin P., Rsiagen T.G.: Arenaviruses. În: *Fields Virology*, ediția a III-a, 1996, 1521-1550.
16. Scasso C.A., Bruschini L., Berrettini S., Bruschini P.: Progressive sensorineural hearing loss from infectious agents; *Acta Otorhinolaryngol. Italica*, 1998, 18, 4, Suppl. 59, 51-54.
17. Spear P.G.: A welcome mat for leptrosy and Lassa fever; *Science*, 1998, 282, 5396, 1999-2000.
18. Ter-Meulen J.: Lassa fever: implications of t-cell immunity for vaccine development (Review); *J. Biotechnol.*, 1999, 73, 2/3, 207-212.
19. Ter-Meulen J., Koulemou K., Wittekindt T. *et al.*: Detection of Lassa virus antinucleoprotein immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies by a simple recombinant immunoblot assay for field use; *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 11, 3143-3148.
20. Zhang L., Marriott K., Aronson J.F.: Sequence analysis of the small RNA segment of Guinea pig-passaged Pichinde virus variants; *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1999, 61, 2, 220-225.

Febrele hemoragice din „Complexul Tacaribe"

Aurel Ivan

Denumirea de virus Tacaribe (VT) vine de la un trib precolumbian al indienilor din Trinidad, unde VT a fost izolat de la lilieci, speciile *Artibeus litaratus* şi *Artibeus jamaicensis trinitatis*, care însă nu prezenta viremie semnificativă (4, 7, 18, 25). Ulterior, s-a stabilit existenţa unor caracteristici comune ale VT cu celelalte virusuri, incluse în „complexul Tacaribe"(7, 12, 15, 19) (Tabelul I).

Agentul etiologic

Arenavirusurile (AV) sunt de tip ARN, cu virioni care, la microscopul electronic, prezintă în interior granule dense, cu aspect de nisip, cu un diametru de 20-25 nm, ce au dat denumirea familiei *Arenaviridae* şi genului *Arenavirus* (lat. *arenosos* = nisipos). AV cultivă în linii celulare continue VERO E6 şi BHK, fără evidenţierea unor efecte citopatice. Învelişul lipoproteic conţine două glicoproteine: G1, care induce apariţia anticorpilor neutralizanţi, şi G2 (3, 5). Cele două subgrupuri de AV (virusul coriomeningitei limfocitare şi virusul febrei de Lassa şi, respectiv, virusurile din grupul Tacaribe) sunt diferenţiate în funcţie de caracterele proteinei nucleocapsidale N, utilizând RFC şi testele de IF. Antigenele virale se pot decela prin IF, ELISA şi RIA, iar anticorpii prin IF, ELISA şi RN (6, 9, 19). AV sunt agenţi întâlniţi în mod obişnuit la rozătoare, având un anumit grad de specificitate de gazdă, producând la acestea starea de purtător sănătos cronic sau de infecţie cronică, fără semne caracteristice, dar cu mare capacitate de diseminare între rozătoare şi între acestea şi oameni. După pătrunderea pe cale respiratorie sau digestivă în gazda animală sau umană, are loc multiplicarea AV în ganglionii limfatici regionali, de unde se diseminează în ţesutul reticulo-endotelial, inclusiv în celulele imunocompetente,

Tabelul I
Clasificarea arenavirusurilor (după Standford J.P., 38)

Virusul	Manifestări clinice	Sursa naturală	Aria geografică
A. Arenavirusuri „vechi”			
Coriomeningita limfocitară:	meningite aseptice meningo-encefalite sindrom gripal orhită artrite	şoareci hamster	Universal, cu excepţia Australiei
Lassa	febra de Lassa	şobolanul *Mastomys natalensis*	Africa
Ippy	febra de Ippy	specii de şobolani *Arvicanthis*	Africa Centrală
Mobala	febra de Mobala	şobolanul *Praomys natalensis*	Mozambic
B. Arenavirusuri „noi” („Complexul Tacaribe”)			
Tacaribe	febra de Tacaribe	lilieci	Trinidad
Junin	febra de Junin	şoarecele *Calomys musculinus*	Argentina
Machupo	febra de Machupo	şoarecele *Calomys callosus*	Bolivia
Guanarito	febra de Guanarito	şobolanul de bumbac *Sigmodon hispidus* şobolanul de orez *Oryzomys*	Venezuela
Ampari	febra de Ampari	şobolani (?) şoareci (?)	Brazilia
Latino	febra de Latino	*idem*	Bolivia
Parana	febra de Parana	*idem*	Paraguay
Pinchinde	febra de Pinchinde	*idem*	Columbia
Tamiami	febra de Tamiami	*idem*	Florida (SUA)
Flexal	febra de Flexal	şobolanul de orez *Oryzomys*	Brazilia

inhibând funcţiile acestora. Concomitent, sunt afectate celulele endoteliale, urmate de permeabilizare capilară, hemoragii, edeme, hipoxie tisulară, cu apariţia unor suferinţe viscerale (11, 27, 30, 33). AV pot fi distruse sub acţiunea desicaţiei, iradierii solare, temperaturii peste 50°C, a solvenţilor lipidici, betapropiolactonei şi a decontaminanţilor chimici uzuali (9, 12).

Procesul epidemiologic

Arenavirozele au un proces epidemiologic cu multe elemente comune, care se iau în consideraţie la elaborarea programelor preventionale.

Sursa de virus este reprezentată de numeroase rozătoare din familia *Muridae*, subfamilia *Sigmodontinae*, cu numeroase specii, unele diferenţiate geografic, care pot prezenta starea de *purtător* preinfecţios, sănătos sau fost bolnav. Sursa este adesea reprezentată de *rozătoarele bolnave* cu forme clinice *acute* tipice sau, frecvent, *asimptomatice*, la care se adaugă infecţia cu *evoluţie cronică*. Omul poate fi sursă în aceleaşi situaţii cu cele întâlnite la rozătoare. Indiferent de tipul de sursă, virusul este diseminat prin urină, fecale, lichidul oral şi, în anumite situaţii, prin sânge. **Modurile şi căile de transmitere**. Adesea, *modul direct* este implicat atât domestic, cât şi ocupaţional, omul venind în contact (respirator, digestiv, cutanat) cu sursa, contagioasă prin produsele organice pe care le elimină şi care conţin virusul respectiv. *Modul indirect* de transmitere este rareori implicat, deoarece AV au o rezistenţă scăzută în mediul ambiental. Totuşi, s-a semnalat transmiterea prin alimente şi obiecte contaminate recent, prin excreţii, pulberi, sânge şi cadavre ale rozătoarelor ucise în timpul lucrărilor agricole. **Receptivitatea** este generală, fiind însă dependentă de factori geografici, ocupaţionali, ecologici şi epidemiologici. Adulţii sunt mai frecvent afectaţi, din cauza activităţilor agricole, iar copiii sunt expuşi ca urmare a migrării rozătoarelor, a căror densitate creşte mult în lunile februarie-mai, spre aşezările umane. Protecţia postinfecţioasă este asigurată de apariţia anticorpilor neutralizanţi şi de instalarea imunităţii celulare. **Manifestările procesului epidemiologic** sunt reprezentate de cazurile sporadice, endemice sau epidemice, cu variaţii geografice, ciclice multianuale şi în funcţie de entităţile morbide recunoscute până în prezent. În America Latină, arenavirozele, cu patogenitate variabilă pentru om, formează „complexul Tacaribe”. Astfel, **febra hemoragică de Argentina**, cunoscută, după 1943, sub denumirea de „boala de seceriş”, „boala de Junin”, a fost semnalată, îndeosebi, către sfârşitul verii, interesând mai ales adulţii, iar denumirea de „boala de Junin” a fost atribuită după 1958, folosindu-se numele localităţii în care au fost confirmate, după spitalizare, primele cazuri. Febra de Junin are, în Argentina, un caracter endemic, în anumite zone rurale. Anual se înregistrează 200-2.000 cazuri (4, 8, 15, 16, 17, 38). **Sursa de virus** este reprezentată, îndeosebi, de un mic rozător din genul *Calomy musculinus*, familia *Muridae*, la care, în funcţie de zona sau anul apariţiei îmbolnăvirilor, se asociază şi alte rozătoare mici (1, 18, 29, 36, 38, 40, 43, 44). **Febra hemoragică de Bolivia**, denumită la început „tifosul negru” sau boala de Machupo, a fost semnalată în 1959 la agricultorii din nord-estul Boliviei, sub forma unor izbucniri epidemice de mică amploare. Virusul a fost izolat în 1963, dovedind o mare capacitate de diseminare de la sursele reprezentate de rozătoare, din genul *Calomys callosus*, frecvent întâlnite şi în gospodăriile rurale, ca şi de către omul bolnav. În urban, îmbolnăvirile, predominant sporadice, interesează ambele sexe şi toate vârstele. S-au semnalat şi îmbolnăviri de tip nosocomial (21, 22,

24, 26, 31, 39, 42). **Febra hemoragică de Venezuela** a fost descrisă la agricultorii din zonele tropicale, regiunea Guanarito, virusul fiind izolat în 1991 de la rozătoarele sălbatice din zonele endemice şi de la oamenii bolnavi. Sursa principală de virus este reprezentată de şobolanul de bumbac *Sigmodon alstoni* şi şoarecele *Zygodontomys brevicauda*, întâlnit şi în locuinţele agricultorilor şi chiar în mediul urban, explicându-se astfel îmbolnăvirea copiilor. Pot fi incluse în ciclul enzootic şi epidemic şi alte specii de rozătoare, inclusiv şobolanul *Rattus rattus* (35, 37, 41). **Febra hemoragică de Brazilia** („boala de Sabia") a fost semnalată în 1990, în localitatea Sabia din statul Sao Paolo, virusul fiind izolat de la un inginer agricol decedat şi din cazuri de infecţie de laborator. Deşi nu s-au stabilit cu exactitate speciile de rozătoare cu rol de sursă, toate datele epizootologice şi epidemiologice susţin faptul că acestea sunt sursa de virus, iar virusul se transmite cu uşurinţă prin picăturile septice (2, 8, 10, 14, 43).

Semne clinice de recunoaştere

După o *incubaţie* cu durată variabilă de 5-19 zile şi cu o medie de 7-12, uneori de numai 2-6 zile, are loc *invazia*, cu un debut insidios, cu febră, cefalee, frisoane, mialgii şi stare de rău general. *Perioada de stare* asociază simptomelor iniţiale şi hiperestezia cutanată, bradicardia, durerile epigastrice, constipaţia, durerile retroorbitale, ameţelile, fotofobia, congestia conjunctivelor, edemul feţei, gâtului şi trunchiului şi hipotensiunea ortostatică, limfadenopatia, uneori generalizată, cu un posibil exantem peteşial, mai ales în axile, şi exantemul buco-faringian, adesea prezent, poate fi congestiv sau şi vezicular. Tulburările cardiovasculare, pulmonare, renale, hematologice şi neurologice se pot însoţi de fragilitate vasculară, hemoragii diverse şi chiar stare de şoc şi deces. Letalitatea poate înregistra valori de 15-30% (11, 27, 32, 37, 39). Deoarece AV traversează cu uşurinţă placenta, femeia gravidă, în cazul infectării, poate înregistra, frecvent, avorturi, naşteri premature şi naşteri de feţi morţi (27, 33, 34). *Convalescenţa* durează câteva săptămâni, nu apar sechele, dar adinamia, alopecia şi cutarea unghiilor pot avea o frecvenţă semnificativă (27, 34).

Prevenţia

Prevenţia generală a infecţiilor cu AV se poate realiza prin educaţia populaţiei şi instrucţia personalului de specialitate privind aplicarea măsurilor de evitare a contactului cu rozătoarele, în condiţii domestice, de laborator şi variate ocupaţii, îndeosebi agricole, zootehnice şi de salubrizare. În zonele endemice, se va asigura prevenţia prin măsuri generale a infecţiilor nosocomiale. În toate circumstanţele epidemiologice, decontaminarea cu substanţe chimice uzuale şi deratizarea pot evita apariţia arenavirozelor. *Prevenţia specială* cu Ig şi antivirale, îndeosebi ribavirina, s-a impus doar ca intervenţie în situaţii particulare, pentru protecţia contacţilor cu surse recunoscute sau în infecţii accidentale cu animale de laborator (2, 13, 15, 24, 33). *Prevenţia specifică.* Pentru populaţia din zonele endemice şi pentru grupurile cu risc crescut (lucrători în laboratoare de profil, intervenţii în focare epidemice, militari, voiajori etc.) s-a considerat necesar a se prepara vaccinuri. Încă din 1965, s-au publicat rezultatele unor experimente cu vaccinuri anti-arenaviroze, iar în 1975, OMS şi Centrul de Control şi Prevenţie a bolilor din Atlanta, Georgia, SUA, au organizat un simpozion internaţional asupra arenavirozelor (19, 20, 23, 24, 28). Până în prezent, s-au experimentat vaccinuri cu AV *vii atenuate* sau *omorâte* prin agenţi termici sau chimici. *Vaccinul cu virus viu atenuat anti-Junin* s-a dovedit eficient la oameni în perioade inter- şi intraepidemice. Reacţiile adverse sunt nesemnificative. S-au efectuat cercetări şi în direcţia preparării de vaccinuri folosind tulpini de AV nepatogene pentru om. Pentru prepararea *vaccinului anti-Junin*, s-a folosit tulpina XJ adaptată, pe cobai, care se multiplică rapid şi intens la animal, producându-i febră, viremie, scăderea în greutate, leucopenie, trombocitopenie şi deces în 10-15 zile. La 20 de zile după inocularea preparatului apar anticorpii fixatori de complement şi neutralizanţi, cobaii fiind protejaţi începând din ziua a 10-a de la imunizare. Un vaccin preparat cu tulpină de virus, obţinut pe *creier de şoarece nou-născut şi atenuat* prin tratare cu ser de iepure şi căldură, a dat rezultate foarte bune la oamenii de ambele sexe, în vârstă de 11-77 de ani. Reacţiile adverse după administrarea vaccinului anti-Junin preparat din tulpina XJ CL_3 pot fi reprezentate de febră moderată, mialgii, astenie, cefalee, dureri retroorbitare, hipotensiune, trombocitopenie, leucopenie, limfadenopatie ş.a. Toate aceste manifestări pot să apară după 3-10 zile de la vaccinare, sunt benigne şi retrocedează fără tratament. Anticorpii neutralizanţi s-au înregistrat la peste 90% dintre persoanele vaccinate; tendinţa de scădere a titrului după un an de zile se manifestă la aproximativ 20% dintre cazuri. În zonele endemice, febra hemoragică Junin nu s-a semnalat la persoanele vaccinate.

Vaccinul anti-Machupo foloseşte o tulpină de origine umană şi alta provenind de la un rozător sălbatic (*Calomys callosus*) după mai multe treceri pe şoarecele sugar. În final, ambele tulpini au fost întreţinute pe ţesut splenic şi creier. Controlul efectuat pe animale şi *in vitro* nu a evidenţiat markeri de patogenitate. Experimentele realizate pe şoareci şi maimuţe au demonstrat producerea unei seroconversii de peste 80%. *Vaccinurile cu virus omorât* sunt cele mai ieftine şi pot fi administrate grupurilor cu risc crescut, cum ar fi lucrătorii din laboratoarele de virusologie şi personalul medico-sanitar. Acest tip de vaccin ridică însă problema riscului prezenţei reziduale a unor corpusculi virali vii şi are un nivel protector redus. Vaccinul s-a preparat din splină de cobai sau creier de şoarece infectat, virusul fiind omorât prin radiaţii sau formolizare. Preparatul vaccinal cu *virus obţinut pe culturi de celule primare sau diploide* este mai controlabil din punctul de vedere al siguranţei, dar s-a dovedit insuficient de imunogen. Prepararea *vaccinurilor cu virus omorât* ridică şi alte probleme, printre care menţionăm agregarea virală în suspensia de ţesuturi sau cultura de celule, eficienţa în funcţie de concentraţie, gradul de inactivare a virusului prin alţi agenţi decât formaldehida şi intensitatea creşterii imunogenităţii prin asocierea de adjuvanţi.

Vaccinurile anti-arenaviroze eterologe s-au preparat pornind de la constatarea că există o imunitate încrucişată între AV şi virusurile Tacaribe, nepatogene pentru om, dar patogene pentru hamster, şoarece, cobai. Asemenea vaccinuri, administrate la cobai, creează acestuia o protecţie absolută faţă de virusul Junin sau Machupo (3, 5, 25). Cercetările în curs de desfăşurare,

inclusiv cele care implică ingineria genetică, vor putea stabili care sunt formulele cele mai eficiente şi accesibile unei vaccinoprevenţii populaţionale pentru zonele endemice, selectivă pentru anumite grupuri cu risc crescut.

Bibliografie

1. Ambrosio A.M., Euria D.A., Maiztegui J.L.: Junin virus isolation from lymphomononuclear cells of patients with Argentine hemorrhagic fever; *Intervirol.*, 1986, 25, 97-104.
2. Barry M., Russi M., Armstrong L. *et al.*: Treatment of a laboratory-acquired Sabia virus infection; *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 294-296.
3. Bishop D.H.L., Auperin D.D.: Gene structure and organization in arenaviruses; *Curr. Top Microb. Immun.*, 1987, 133, 5-18.
4. Bowen M.D., Peters C.J., Nichol S.T.: The phylogeny of New World (Tacaribe complex) arenaviruses; *Virology*, 1996, 219, 285-290.
5. Burns J.W., Buchmeier M.J.: Glicoproteins of the arenaviruses. În: *The Arenaviridae*; Plenum, New York, 1993, 17/31.
6. Cajal N. *et al.*: *Tratat de virusologie medicală*, vol. I; Editura Medicală, Bucureşti, 1990.
7. Chastel C.: Actualité des fièvres hémorragiques zoonotiques d'Amérique du Sud; *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1993, 86, 455-459.
8. Chippaux A.: Fièvres hémorragiques virales (à l'exclusion des arboviroses); *L'Eurobiologiste*, 1995, 29, 216, 17/22.
9. Ciufecu E.S.: Familia *Arenaviridae.* În: *Compendiu de virusologie medicală*; Editura Fundaţiei „România de mâine", Bucureşti, 1995, 217-219.
10. Coimbra T.L.M., Nassar E.S., Burattini M.N. *et al.*: New arenavirus izolated in Brazil; *Lancet*, 1994, 343, 391-393.
11. Dimitriu Şt.: Arenaviroze. În: *Boli infecţioase şi parazitare tropicale*; U.M.F. Iaşi, 1980, 24-26.
12. Drăgănescu N.: Arbovirusurile din grupul Tacaribe. În: *Arbovirusuri*; sub red.: N. Drăgănescu, Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1970, 357-365.
13. Enria D., Maiztegui J.I.: Antiviral treatment of Argentine hemorrhagic fever; *Antivir. Res.*, 1994, 23, 23-31.
14. Enria D., Bowen M., Mills J.N. *et al.*: *Arenaviruses.* În: *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*; Philadelphia, Churchill-Livingstone, 1999, chapter 111.
15. Enria D., Maiztegui J.I. *et al.*: *Arenaviruses*, în *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*; R.L. Guerrant *et al.* (coord.); Saunders, New York, 1999, 1189-1212.
16. Fulhorst C.F., Bowen M.D., Ksiazek T.G. *et al.*: Isolation and characterization of Whitewater-Arroyo virus, a novel North American arenavirus; *Virology*, 1996, 224, 114-120.
17. Fulhorst C.F., Morzunov S.P., Levis S. *et al.*: Isolation and characterisation of Pirital virus, a newly discovered South American arenaviruses; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997, 56, 548-553.
18. Garcia J.B., Morzunov S.P., Levis S. *et al.*: Genetic diversity of the Junin virus in Argentina: geographic and temporal; *Virology*, 2000, 272.
19. Howard C.R.: Antigenic diversity among the arenaviruses. În: *The Arenaviridae*; Salvato M.S. (coord.), Plenum, New York, 1993, 37-50.
20. Ivan A., Azoicăi D.: Vaccinarea antiarenavirozǎ. În: *Vaccinologie*; sub red.: A.Ivan, D.Azoicăi; Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 160-162.
21. Johnson K.M., Wiebenga N.H., Mackenzie R.B. *et al.*: Virus isolations from human cases of hemorrhagic fever in Bolivia; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1965, 118, 113-118.
22. Johnson K.M., Kuns M.L., Mackenzie R.B. *et al.*: Isolation of Machupo virus from wild *Calomys callosus*; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1996, 15, 103-109.
23. Johnson K.M.: Status of arenavirus vaccines and their application; *WHO Bull.*, 1975, 52, 4-5-6, 729-735.
24. Kilgore P.E., Peters C.J., Mills J.N. *et al.*: Prospects for the control of Bolivian hemorrhagic fever; *Emerg. Infect. Dis.*, 1995, 1, 97-100.
25. Lopez N., Scolaro L., Rossi L. *et al.*: Homologus and eterologus glycoprotein induce protection against Junin virus challenge in Guinea pigs; *J. Gen. Virol.*, 2000, 81, 5, 1273-1281.
26. Mackenzie R.B.: Epidemiology of Machupo virus infection. În: Pattern of human infection, San Joaquin, Bolivia, 1962-1965; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1965, 14, 808-816.
27. Maitzegui J.L.: Clinical and epidemiological patterns of Argentine hemorrhagic fever; *WHO Bull.*, 1975, 52, 567-575.
28. Maitzegui J.L., McKee K.T., Barrera-Oro J.G. *et al.*: Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever; *J. Infect. Dis.*, 1998, 177, 277-283.
29. Mills J.N., Ellis B.A., McKee K.T. *et al.*: A longitudinal study of Junin virus activity in the rodent reservoir of Argentine hemorrhagic fever; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992, 47, 749-763.
30. Murphy F.A., Whitfield S.G.: Morphology and morphogenesis of arenaviruses; *WHO Bull.*, 1975, 52, 409-419.
31. Peters C.J., Kuehne R.W., Mercado R. *et al.*: Hemorrhagic fever in Cochabamba, Bolivia, 1971; *Am. J. Epidem.*, 1974, 99, 425-433.
32. Peters C.J.: Arenaviruses diseases. În: *Kass Handbook of Infectious Diseases. Exotic Viral Infections*; Porterfield J.S. (coord.), Chapman and Hall Medical, New York, 1995, 227-246.
33. Peters C.J.: *Arenaviridae*, în *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1855-1862.

34. Peters C.J.: South american fever syndromes (Argentine, Bolivian, Venezuelan and Brazilian). În: *Principles of Internal Medicine*; vol. 1, International ed., McGraw-Hill, 2001, 1162-1163.
35. Rawls W.E., Leung W.C.: Arenaviruses. În: *Comprehensive virology*; Fraenkel-Conrat H., Wagner R.R. (coord.), vol. 14, Plenum, New York, 1979, 157-192.
36. Sabattini M.S., Maiztegui J.I.: Fiebre hemorrhagica Argentina; *Medicina* (Buenos Aires), 1970, 30 (Suppl.), 111.
37. Salas R. *et al.*: Venezuelan hemorrhagic fever; *Lancet*, 1991, 338, 1033-1036.
38. Stanford J.P.: Arbovirus infections. În: *Principles of Internal Medicine*; Harrison's, International, vol 1, McGraw-Hill Inc., Health Professions Division; 1994, 837-851.
39. Stinebaugh B.J., Schloeder F.X., Johnson K.M. *et al.*: Bolivian hemorrhagic fever: a report of four cases; *Am. J. Med.*, 1966, 40, 217-221.
40. Voiculescu M. Gh.: Febrele hemoragice (privire generală). În: *Boli infecţioase*; vol. 2, Editura Medicală, Bucureşti, 1990, 800-805.
41. Weaver S.C., Salas R.A., De-Manzione N. *et al.*: Guanarito virus (*Arenaviridae*) isolates from endemic and outlying localities in Venezuela: sequence comparisons among and within strains isolated from Venezuelan hemorrhagic fever patients and rodents; *Virology*, 2000, 266, 1, 189-195.
42. Webb P., Justines G., Johnson K.M.: Infection of wild and laboratory animals with Machupo and Latino viruses; *WHO Bull.*, 1975, 52, 493-502.
43. *** Arenavirus infection; Connecticut, 1994; *MMWR*, 1994, 43, 635-636.
44. *** Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever – United States, CDC – 1995; *MMWR*, 1995, 44, 475-479.

Capitolul XII

Boli determinate de Chlamydii

Amanda Rădulescu

Introducere

Infecţia cu chlamydii determină 5 tipuri de îmbolnăviri. Cel mai important reprezentant al genului, *Chlamydia trachomatis*, determină trahomul, sindrom care acompaniază infecţia oculară sau genitală şi limfogranulomatoza veneriană. *C. psittaci* determină o singură îmbolnăvire umană – psittacoza, *C. pneumoniae* este implicată în patologia respiratorie acută şi, foarte probabil, în determinismul aterosclerozei, iar *C. pecorum* nu a fost implicată în patologia umană (2, 7, 11, 12) (Tabelul I).

Genul *Chlamydia* este singurul reprezentant al familiei *Chlamydiaceae* şi cuprinde microorganisme obligatoriu parazite intracelulare, care nu pot fi cultivate pe medii sintetice. Parazitismul strict intracelular le-a conferit mult timp calitatea de virusuri, dar reprezintă o clasă unică de bacterii net diferită de alte eubacterii. Posedă la exterior o membrană dublă Gram-negativ cu un spaţiu periplasmic, care, deşi nu conţine peptidoglican, etalează locusuri de legare a penicilinelor (PBP). Proteina majoră a membranei externe (MOMP) formează stratul extern, substituindu-se peptidoglicanului. Formele bacteriene extracelulare, denumite corpi elementari, prezintă la exterior o structură inertă similară formelor sporulate, care rezultă din numeroase legături disulfid între proteinele membranei (2, 10, 11). Chlamydiile conţin ADN şi ARN, precum şi enzime cu rol în metabolismul bacterian, dar le lipsesc mecanismele producătoare de energie, fiind „paraziţi energetici". Ciclul reproductiv unic este iniţiat de *corpii elementari* care se ataşează de celulele epiteliale receptive, aderarea fiind mediată de adezine încă insuficient cunoscute. Penetrarea are loc prin endocitoză şi pinocitoză, fiind receptor-mediată. Fuziunea cu lizozomii intracelulari este inhibată prin mecanisme incomplet elucidate, permiţând replicarea în fagozomi. Corpii elementari, de aproximativ 350 nm, ajung în timp de 5-8 ore la dimensiuni de 800-1000 nm, devenind *corpi reticulari*, reorganizarea fiind determinată de sinteze proteice declanşate printr-un mecanism necunoscut. Aceştia se multiplică prin diviziune binară şi, după 18-24 de ore, se constituie din nou în corpi elementari ulterior eliberaţi prin efracţie şi capabili să infecteze noi celule. Întregul ciclu reproductiv durează 40-72 de ore. Corpii elementari reprezintă *incluziunile intracitoplasmice* care pot fi vizualizate în coloraţia Giemsa sau în imunofluorescenţă şi mai ales din prelevatele oculare (2, 7, 10). Ca trăsături distinctive fenotipice între reprezentanţii genului *Chlamydia* se remarcă: prezenţa glicogenului în incluziile intracitoplasmice de *C. trachomatis*, care permite colorarea cu iod şi le conferă un aspect mai compact; *C. trachomatis* este sensibilă la sulfonamide în timp ce *C. psittaci* şi *C. pneumoniae* nu. Deşi conţin un antigen specific de grup reprezentat de lipopolizaharidul din membrana externă, există puţină omologie genică între cele trei specii şi chiar între serotipurile fiecărei specii, exceptând *C. trachomatis* ale cărei numeroase serotipuri sunt aproape 100% omoloage. Determinanţii antigenici specifici de serotip sunt reprezentaţi de proteinele membranei externe (9, 10). Genomul chlamydian a fost

Tabelul I
Boli determinate de reprezentanţii genului *Chlamydia*

Specia	Biotip (Serotip)	Boli asociate la om
C. trachomatis	a. Biotipul 1. trachoma (A, B, Ba, C) 2. trachoma (B, Ba, D-K)	1. Trahomul 2. Boli oculogenitale la adulţi şi copii, pneumonia neonatală şi bronşiolita sugarilor
	b. Biotipul limfogranuloma – venereum (L1, L2, L3)	Limfogranulomatoza veneriană
	c. Biotipul pneumoniei şoarecilor	Nu există
C. psittaci	Numeroase serotipuri aviare, bovine, caprine, ovine	Psitacoza (manifestată prin pneumonie), endocardite, avorturi
C. pneumoniae	TWAR	Bronşite, pneumonii, ateroscleroza?
C. pecorum	Numeroase serotipuri porcine, rumegătoare şi marsupiale	Nu există

recent secvenţializat având o masă moleculară de numai $660x10^6$ daltoni, mai mică decât a oricărei eubacterii, cu excepţia *Mycoplasma* spp. Nu există material genetic extracromozomial decât în puţine serotipuri de *C. trachomatis* şi *C. psittaci*, la care s-au identificat plasmide mici cu posibil rol în replicare (7).

Trahomul

Date generale

Trahomul este o keratoconjunctivită foliculară, recunoscută din Antichitate, fiind una dintre primele boli descrise ca entităţi clinice distincte. Denumirea de trahom este dată de Dioscorides în anul 60 d.Hr., iar stadiile bolii sunt descrise de Galen, un secol mai târziu. Din Orientul Mijlociu boala a fost adusă spre Europa, în valuri succesive, începând cu Cruciadele, până la războaiele napoleoniene. Începând cu secolul al XIX-lea incidenţa bolii scade semnificativ până la dispariţie în zonele temperate, rămânând alături de cataractă, deficitul de vitamină A şi oncocercoză, fiind unele dintre principalele cauze de orbire în ţările în curs de dezvoltare (2, 3). Primele încercări terapeutice sunt descrise China şi Egiptul antic. După introducerea sulfonamidelor şi a tetraciclinelor, în epoca modernă, declinul bolii este corelat cu îmbunătăţirea standardului de viaţă şi igiena individuală şi mai puţin cu tratamentul antibiotic. În 1907, Halberstaedter şi von Prowazek descriu incluziile intracitoplasmice în prelevate cicatriceale ale cazurilor de trahom şi le denumesc „chlamydazoa" sau corpi „cu mantie", pentru că particulele roşietice apăreau înconjurate de o matrice albastră. Aceleaşi incluzii sunt descrise în oftalmia negonococică *neonatorum*, precum şi în uretrite negonococice, în următorii ani. Bedson descrie ciclul vital unic al agentului psittacozei şi constată similitudinile de multiplicare cu agentul trahomului şi al limfogranulomatozei veneriene denumind membrii acestui grup virusuri atipice (2). Între 1930 şi 1950 s-au făcut numeroase observaţii morfologice şi tentative de cultivare şi s-a stabilit comunitatea antigenică între reprezentanţii grupului. În anii '60, agenţii chlamydieni au fost încadraţi taxonomic, pe baza ciclului de multiplicare şi a antigenului comun de grup, în genul *Chlamydia*. Ulterior cercetărilor asupra unei epidemii din 1978, în Finlanda, s-a inclus în genul Chlamydia o nouă specie, *C. pneumoniae,* descoperită încă din 1965, cu ocazia studiilor asupra trahomului în Taiwan, denumită atunci tulpina TWAR, responsabilă de majoritatea afectărilor pulmonare chlamydiene, dar fără a fi transmisă de la păsări. Creşterea lor dificilă ca şi parazitismul obligatoriu intracelular au făcut analiza lor bacteriologică foarte dificilă (2, 7, 10, 12). După 1960, s-a evaluat performanţa diferitelor tehnici diagnostice cu valoare diferită în manifestările oculare, genitale sau pulmonare ale infecţiilor cu chlamydii: diagnostic citologic în diferite coloraţii; examinări serologice de tipul microimunofluorescenţei şi reacţia de fixare a complementului; izolarea în culturi de celulă sau pe ou embrionat; detecţia antigenelor prin tehnici imunoenzimatice şi de imunofluorescenţă şi detecţia ARN-ului ribozomal chlamydian prin hibridizare moleculară sau a ADN-ului prin teste de amplificare.

Agentul etiologic

Agentul etiologic al trahomului *Chlamydia trachomatis* cuprinde 3 biotipuri: *trahoma* este asociat infecţiilor oculogenitale şi include 12 serotipuri, dintre care serotipurile A, B, Ba, C determină trahomul, iar serotipurile B, Ba şi D-K conjunctivita cu incluzii şi boala genitală la adulţi, iar la nou-născuţi, conjunctivită foliculară, şi la sugari – pneumonie; *lymfogranuloma venereum* care conţine trei serotipuri distincte L1, L2 şi L3 şi care determină limfogranulomatoza veneriană şi *biotipul pneumoniei şoarecilor* ce nu induce patologie umană.

Ciclul vital al *C. trahomatis* se încadrează în ciclul bifazic caracteristic pentru toţi reprezentanţii genului. Are o rezistenţă redusă în mediul exterior: îşi pierde infectivitatea în 48 de ore la temperatura camerei, este termostabil, fiind distrus în câteva minute la temperatura de 56^0 C, şi este inactivat de decontaminanţii uzuali (2).

Este sensibil la numeroşi agenţi antiinfecţioşi: sulfonamide, tetracicline, macrolide, rifampicină, clindamicin, cloramfenicol şi noile fluoroquinolone, toate având valoare limitată atât în tratamentul, cât şi în prevenţia bolii. Chlamydiile sunt sensibile la amoxicilină, deoarece conţin PBP, dar sunt rezistente la aminoglicozide, vancomicină şi cefalosporine (10). Diagnosticul se realizează pe baze clinice, iar confirmarea este asigurată de examinarea citologică, cu evidenţierea incluziilor intracitoplasmice. Izolarea *C. trachomatis* în culturi celulare, detecţia antigenelor şi examinările serologice sunt utilizate mai puţin. Examinarea citologică din secreţiile oculare, din fornixul superior sau din sacul conjunctival inferior este metoda de elecţie în diagnosticul trahomului şi al conjunctivitei cu incluzii. Prelevatul se colorează fie Giemsa, fie cu iod (pentru evidenţierea incluziilor cu glicogen), sau se examinează în imunofluorescenţă, utilizând anticorpi marcaţi. Sensibilitatea metodelor este echivalentă, cu menţiunea că în coloraţia Giemsa se poate aprecia şi răspunsul inflamator care pentru trahom este caracteristic: sunt prezente celule limfoide, plasmocite şi macrofage gigante, denumite celule Leber. Sensibilitatea coloraţiei Giemsa este modestă în fazele incipiente ale bolii (10-30%), fiind maximă în conjunctivita neonatală (90%) (2, 3, 4, 9). *C. trachomatis* se cultivă pe medii celulare, dintre care cele mai utilizate sunt: linia McCoy şi HeLa. Incluziile intracitoplasmice se evidenţiază prin coloraţie Giemsa, Gimenez sau prin imunofluorescenţă, iar cantitatea de bacterii se exprimă ca unităţi formatoare de incluzii. Sensibilitatea metodelor de izolare este maximă în trahom şi conjunctivita neonatală, dar nu depăşeşte 90% nici chiar în cele mai performante laboratoare (9). Detecţia antigenelor chlamydiene prin imunofluorescenţă, imunoenzimatic sau prin evidenţierea ARN-ului ribozomal prin hibridizare este puţin valoroasă în diagnosticul trahomului, fiind utilizată în afectările genitale şi în populaţii cu prevalenţă medie sau mare a acestora, când sensibilitatea metodelor este de 70%, iar specificitatea este aproape de 100%. Testele de amplificare genică pentru detecţia ADN-ului chlamydian, bazate pe reacţia în lanţ a polimerazei sau ligazei (PCR şi LCR), sunt disponibile, iar sensibilitatea este cel puţin egală cu cea a metodelor de izolare prin cultivare (3, 9).

Procesul epidemiologic

Trahomul este una dintre cele mai frecvente boli infecţioase, estimându-se existenţa a 500 milioane de cazuri, iar în 1995 OMS aprecia că 6 milioane de oameni au orbit prin complicaţiile trahomului (1). Ţinând seama de evoluţia demografică, se estimează că, în următorii treizeci de ani, alte 12 milioane de cazuri de orbire vor surveni în ţările în curs de dezvoltare (1, 3).

Sursa de agent patogen este reprezentată de copiii cu infecţie oculară în primele stadii şi numai rareori adulţii. Infectivitatea surselor depinde de stadiul bolii, de promiscuitatea de viaţă şi comportamente. În ariile hiperendemice din nordul Africii şi Africa Subsahariană, India, Orientul Mijlociu şi Asia de SE, infecţia survine în primii trei ani de viaţă, fiind cvasitotală, iar orbirea şi alte defecte de vedere survin la adulţi; în aceste zone copiii reprezintă sursa principală. În ariile cu endemicitate moderată, infecţia survine în perioada şcolară şi este obişnuit benignă, fără a fi decât rareori urmată de sechele invalidante. În ariile cu endemicitate redusă, infecţia persistă activ numai în anumite grupuri populaţionale, aşa cum au fost amerindienii din SUA până la mijlocul secolului trecut (2, 3, 4, 7).

Modurile şi căile de transmitere. Eficienţa transmiterii este marcată de standardul de viaţă scăzut, cu lipsa apei şi prezenţa muştelelor. Transmiterea survine şi în familie, ca rezultat al contactului apropiat dintre copii şi mame sau alte persoane care participă la îngrijirea lor, în special când spaţiile sunt inadecvate şi aglomerate. În transmitere intervin picăturile septice din secreţiile oculare, care contaminează mâinile, obiectele pentru igienizarea cotidiană, topicele oculare utilizate în comun, diverse ritualuri (machiajul ritual intrafamilial al ochilor cu beţişoare utilizate de la adulţi la copii în India). „Promiscuitatea oculară", cu o frecvenţă ridicată a conjunctivitei bacteriene, creează poarta de intrare pentru agentul trahomului, iar abundenţa căilor de transmitere şi habitatul precar în condiţii de aglomeraţie şi de proximitate cu adăposturile animalelor şi cu reziduurile menajere, îndepărtate necorespunzător, favorizează diseminarea agentului etiologic al trahomului (3, 11).

Receptivitatea la infecţia cu *C. trachomatis* este generală, dar apariţia bolii acute depinde de mărimea şi repetitivitatea inoculărilor, precum şi de răspunsul imun al gazdei. De ce unele persoane se vindecă fără urmări şi altele realizează persistenţa sau recurenţa infecţiilor, cu consecinţe îndepărtate severe – este încă neexplicat. Mecanismul prin care *C. trachomatis* induce inflamaţie şi distrucţie tisulară este incomplet elucidat, dar se cunoaşte că infecţia primară oculară sau genitală este urmată de vindecare cu minime leziuni reziduale (5, 7). Infecţiile multiple, recurente sau persistente, produc însă o reacţie inflamatorie intensă, indusă de răspunsul imun al gazdei şi exprimat prin cicatrice şi leziuni tisulare. Participarea răspunsului imun mediat celular este definitorie în dezvoltarea imunităţii sau, dimpotrivă, a imunopatogeniei. În stadiul de trahom cicatriceal conjunctival, proliferarea limfocitară la antigene chlamydiene este net diminuată în comparaţie cu pacienţii fără cicatrice conjunctivală (8). Antigenele inductoare a unui răspuns imun adecvat şi protectiv sunt proteina majoră a membranei externe, inclusă în complexul de membrană, în timp ce proteina chlamydiană (60 „heat shock protein" – hsp 60) este repetat demonstrat că induce răspuns imun patologic manifest clinic prin cicatrice şi obstrucţia canalului lacrimal (13). În completare, în stadiul cicatriceal se constată o creştere importantă a unei citokine care realizează eliberarea antigenelor celulare şi activează limfocitele cu rol esenţial în răspunsul imun optimal antichlamydian (7, 14). Astfel, factorul de necroză tumorală TNF-α are activitate proinflamatorie şi antichlamydiană şi pare să intervină în procesul prin care episoade repetate de activitate induc apariţia cicatricelor (3). Intervine protectiv şi răspunsul imun local, prin producţia de IgA. Infecţia naturală asigură un răspuns imun modest şi de scurtă durată, care permite reinfecţiile sau infecţia persistentă, iar dacă imunitatea celulară este diminuată, survine inflamaţia cronică şi distrucţia tisulară. Aşadar, patogenia bolii chlamidiene poate fi considerată autoimună, rolul infecţiilor multiple

sau persistente, precum şi răspunsul imun al gazdei fiind esenţiale (3, 7).

Factorii dinamizatori-favorizanţi ai procesului epidemiologic. Factorii economico-sociali sunt cei mai importanţi şi constau în: deficitul aprovizionării cu apă, densitatea muştelor, aglomeraţia şi practicile igienice deficitare. Scăderea dramatică a incidenţei şi prevalenţei bolii s-au corelat cu îmbunătăţirea standardului de viaţă prin urbanizare şi dezvoltarea generală a societăţii. Boala este absentă în ţările dezvoltate. În zonele tropicale, prognosticul bolii este dependent de accesibilitatea şi adresabilitatea la servicii medicale, în general reduse, şi de utilizarea nepotrivită a practicilor de medicină tradiţională oculară (1, 2, 3). În zonele hiperendemice există o tendinţă sezonieră de creştere a frecvenţei bolii active (fără a afecta prevalenţa trahomului cronic), care coincide cu creşterea densităţii muştelor ce favorizează apariţia conjunctivitelor bacteriene permisive pentru trahomul ocular (2). Factorii naturali reprezentaţi de combinaţia căldura uscată şi prezenţa în exces a pulberilor conferă o anumită dispoziţie geografică arealului de hiperendemie contribuind prin iritaţie produsă la „promiscuitatea oculară" (2, 3).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic sunt dependente de condiţiile de existenţă, trahomul este o boală a sărăciei, a igienei precare individuale, în familie şi societate. Dezvoltarea socială din Europa şi America de Nord din secolul al XIX-lea a dus la dispariţia bolii, ultimele zone afectate fiind cele în care trăiesc grupuri sociale cu un standard socioeconomic scăzut (manifestări endemice la unii amerindieni până în anii 1960) (2). Raportarea trahomului către OMS a început în 1976 şi arată că cele mai ridicate valori de morbiditate s-au înregistrat în ţările din nordul Africii şi Africa Subsahariană, Orientul Mijlociu şi subcontinentul indian, insule din Pacific şi focare endemice din America Latină şi Australia. Astfel, se apreciază că trahomul, cauză importantă de orbire în ţările cu climă caldă şi uscată, îşi aduce o contribuţie importantă la cei aproximativ 160 milioane oameni cu tulburări de vedere, dintre care 45 milioane sunt cu handicap total (1). Programul OMS de reducere a bolii active şi a orbirii (Global Elimination of Trachoma) implică ameliorarea supravegherii cu depistarea mai bună a morbidităţii, precum şi aprecierea tendinţei de evoluţie a acesteia prin aplicarea măsurilor profilactice şi terapeutice. În Brazilia, prevalenţa bolii active era 33% în 1991, ajungând în 1996 la 13%, cu o rată de 32,1/100.000 locuitori, ca urmare a măsurilor adopate (1). Dintre ţările Africii, în Burkina Faso, 90% din copii au boală activă şi 20% din femeile de peste 15 ani suferă de trichiază (1). Programul demonstrează extraordinarele beneficii asigurate de personalul medical mediu în depistarea bolii active sau a complicaţiilor (trichiaza), evitarea orbirii prin chirurgia pleopelor şi necesitatea tratamentelor antibiotice ca topice sau sistemice, asigurate în primul rând copiilor (1).

Semne clinice de recunoaştere

Incubaţia este de 5-14 zile, iar debutul este insidios, cu disconfort, care este iniţial minim, dar persistenţa inflamaţiei luni şi ani de zile duce la cicatrice conjunctivale, trichiază (creşterea genelor spre interior cu penetrarea corneei), entropion, obliterarea glandelor lacrimale şi, ulterior, prin efectul abraziv combinat cu apariţia de cicatrice corneene şi orbire (2, 3, 4, 7). În zone endemice, primoinfecţia cu *C. trachomatis* survine precoce, în copilărie, iar infecţia activă poate dura mai mulţi ani. Infecţia primară remite deseori spontan şi explicaţia apariţiei formei clasice oculare care duce la orbire nu este satisfăcătoare. În stadiile iniţiale, trahomul se manifestă ca o conjunctivită foliculară cu hipertrofie papilară şi infiltrat inflamator. Progresia bolii duce la apariţia de cicatrice conjunctivale şi interesare corneană. Cicatricele de pe faţa internă a pleoapelor determină abraziunea corneană, urmată de ulceraţii, cicatrice şi pierderea vederii. Unii copii fac forme benigne cu cicatrice conjunctivale uşoare şi panus cornean (infiltrate fibrovasculare) în timp ce alţii dezvoltă cicatrice conjunctivale şi corneene severe, târziu, ca adulţi. OMS a elaborat în 1987 o schemă graduală de stadializare şi evaluare a complicaţiilor pe 5 niveluri: primele două sunt caracterizate de inflamaţie foliculară şi îngroşarea tarsului, în stadiul 3 apar cicatricele conjunctivale, în 4 apare trichiaza, iar în 5 apar opacităţile corneene (10).

Prevenţia şi combaterea

Conceptul de *prevenţie generală* a trahomului, care survine încă în grupuri populaţionale extinse, se bazează pe ridicarea standardului de viaţă, educaţie şi îmbunătăţirea igienei personale cu utilizare frecventă a apei şi săpunului şi evitarea utilizării în comun a prosoapelor şi a altor obiecte de uz personal. Astfel, spălarea frecventă a feţei cu apă salubră şi uscarea cu prosoape curate şi neutilizate în comun s-au dovedit benefice în limitarea apariţiei bolii active (1, 6, 10). Programele de supraveghere activă au o valoare redusă în condiţiile sărăciei şi ale unui nivel educaţional scăzut. Totuşi, OMS a elaborat programe colaborative care au ca obiective eradicarea trahomului până în anul 2020; 80% din cauzele de orbire pot fi prevenite (1). *Prevenţia specială* constă în utilizarea unor topice cu tetraciclină sau eritromicină, administrate la nivel comunitar, timp de 2-3 luni, de 2-3 ori pe zi, cu avantajul costurilor reduse, al complianţei şi al eficacităţii acceptabile. Prevenţia combinată, topică şi orală, cu tetracicline, eritromicină sau azitromicină, este utilă şi se aplică în zonele de endemie moderată (2, 3, 6). Prevenţia specială presupune şi chirurgie reparatorie oftalmologică, corectarea deformărilor pleoapelor (1). *Prevenţia specifică* prin vaccinare, deşi cu o vechime de peste 40 ani, este marcată de imunopatogeneza particulară a infecţiilor cu chlamydii, de necunoaşterea epitopilor protectivi şi de eşecurile primelor experimente epidemiologice, utilizând *vaccin corpuscular* care a fost urmat de apariţia bolii severe la vaccinaţi ulterior infectaţi natural. Totuşi, progresele în cunoaşterea agentului trahomului şi a altor chlamydii au permis cercetarea a noi candidaţi vaccinali. Astfel, se află în experimentare *vaccinurile acelulare*, preparate din antigene de membrană externă, şi *vaccinurile ADN*, cu semnificaţie deosebită în prevenirea infecţiilor cu bacterii parazite intracelular. Răspunsul imun indus de aceste preparate constă în producţia de anticorpi neutralizanţi, IgA locale şi proliferare celulară cu sinteză de IFN-γ. Rezultatele sunt încurajatoare şi aduc speranţa unui vaccin care să evite reinfecţiile şi deci orbirea (7, 13, 14).

Combaterea

În ţările cu endemie joasă, controlul bolii presupune efectuarea de anchete epidemiologice, cu depistarea diferitelor forme de boală şi raportarea individualizată către autorităţi, iar în cazul izolării în spital, este necesară decontaminarea permanentă a secreţiilor oculare şi nazale (6). Concomitent, în ţările endemice de trahom, se asigură investigarea contacţilor familiali şi mai ales a copiilor, cu aplicarea măsurilor de prevenţie cu antibiotice, uneori cu caracter comunitar (1, 6).

Bibliografie

1. *** Report of the WHO Alliance for the Global Elimination of Trachoma; *WHO Bulletin*, 1998, 1-47.
2. Alexander E.R., Harrison H.R.: Chlamydial infections, *Bacterial Infections of Humans – Epidemiology and Control*; Evans A.S., Brachman P.S. (coord.), ediţia a II-a, Plenum Publishing Corporation, New-York şi Londra, 1991, 179-206.
3. Bailey R.: Eye infections in tropics. În: *Infectious Diseases*; 1999, Armstrong D.A., Cohen J. (coord.), secţ. 6, cap. 21, 1-6.
4. Baum J., Barza M.: Eye and paranasal sinuses. În: *Infectious Diseases*; Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), ediţia a II-a, WB Saunders Company, 1998, 1359-1365.
5. Bobo L., Novak N., Mkocha H. *et al.*: Evidence for predominant proinflamatory conjunctival cytokine response to antigens of *Chlamydia trachomatis* in individuals with trachoma; *Infect. Immun.*, 1996, 64, 3273-3279.
6. Chin J.: Trachoma. În: *Control of communicable diseases – Manual*; Chin J. (coord.), ediţia a XVII-a, American Public Health Association, 2000, 504-506.
7. Jones R.B., Batteiger B.E.: *Chlamydia trachomatis*. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell, Douglas and Bennett (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1986-2001.
8. Mabey D., Bailey R.: Immunity to *Chlamydia trachomatis;* lessons from a Gambian village [editorial]; *J. Med. Microbiol*., 1996, 45, 1-2.
9. Peter J.B.: *Chlamydia trachomatis*. În: *Use and interpretation of laboratory tests in infectious diseases*; Peter J.B. (coord.)., ediţia a V-a, Santa Monica Specialty Laboratories, 1998, 45-47.
10. Saikku P.A.: *Chlamydia.* În: *Infectious diseases*; Armstrong D.A., Cohen J. (coord.), 1999, Mosby, secţ. 8, cap. 25, 1-8.
11. Schachter J.: Chlamydial infections. În: *Infectious Diseases*; Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), ediţia a II-a, W.B. Saunders Company, 975-980.
12. Voiculescu M.G.: Infecţii cu *Chlamydia trachomatis*. În: *Boli infecţioase*, vol. II., sub red.: Voiculescu M.G., Ed. Medicală Bucureşti, 1990, 834-839.
13. Yang Xi, Brunham R.C.: In pursuit of a human chlamydial vaccine; *Curr. Opin. Infect. Dis*., 1999, 12, 47-52.
14. Zhang D., Yang Xi, Berry J. *et al.*: DNA vaccination with the major outer-membrane proetein gene induces acquired immunity to *Chlamydia trachomatis* infection, *J. Infect. Dis*., 1997, 176, 1035-1040.

Psittacoza

Date generale

Psittacoza este determinată de *Chlamydia psittaci* şi se manifestă ca pneumonie interstiţială la copii şi adulţi, frecvent transmisă de la specii aviare. Pneumonia cu *C. psittaci* este mai severă decât cea cu *C. pneumoniae,* dar mult mai rar întâlnită decât prima, fiind prezentă la anumite grupuri ocupaţionale şi eventual la deţinătorii de pasări de colivie (1, 2, 4). *C. pneumoniae* este un patogen uman, în timp ce *C. psittaci* este descris la regnul animal, de la nevertebrate până la mamifere şi om (1, 4, 9, 10). La sfârşitul secolului al XIX-lea, s-au făcut primele descrieri clinice ale bolii pulmonare, corelate cu creşterea păsărilor de colivie, primind încă de atunci denumirea de *psittacosis* (de la cuvântul de origine greacă *psittakos – papagal*), dar descoperirea agentului cauzal s-a făcut numai în 1930, cu ocazia unor epidemii notabile de „febră de papagal", de către Bedson, în Marea Britanie, Kromwede, în SUA, şi Levinthal, în Germania (9, 11). Înţelegerea biologiei organismului s-a făcut mai repede decât pentru *C. trachomatis* din cauza virulenţei mai mari şi a spectrului de gazde care a permis, prin cultivare pe ou embrionat şi experiment pe şoareci, dezvoltarea unei metode serologice de diagnostic, reacţia de fixare a complementului fiind introdusă imediat după identificarea lui. Încadrarea taxonomică s-a făcut în 1960, fiind considerat singurul reprezentant al genului producător de pneumonii până în 1978, când s-a descris *C. pneumoniae*, cel mai important agent chlamydian implicat în infecţii respiratorii (9, 11). Deşi sursa aviară este reprezentată nu numai de psittacine, 130 de specii aviare fiind implicate, denumirea mai corectă de *ornitoză* este mai puţin utilizată (2).

Agentul etiologic

Ciclul vital al *C. psittaci* se încadrează în ciclul bifazic caracteristic pentru toţi reprezentanţii genului (prezentat la începutul capitolului „Boli cauzate de reprezentanţii genului *Chlamydia*"). La *C. psittaci* lipsesc incluziile de glicogen (nu colorează cu iod), iar aspectul acestora este mai puţin compact în comparaţie cu *C. trachomatis*. *C. psittaci* formează mici şi numeroase incluzii în fiecare celulă infectată cu câte un corp elementar (6). Împărtăşeşte numai 5-20% omologie genică cu ceilalţi reprezentanţi ai genului, iar între multiplele sale specii există omologie genică de numai 10-60%. *C. psittaci* cuprinde patru grupuri de

tulpini distincte genotipic, care ar putea fi diferenţiate în viitor ca specii separate (6). Numeroasele serotipuri de *C psittaci* afectează 15 specii de mamifere şi 130 de specii aviare. Tulpinile de *C. psittaci* au fost analizate pe baza diferenţelor în patogeneză, a caracteristicilor de creştere, a analizei ADN şi pe baza a numeroase teste serologice, rezultând existenţa a 9 serogrupuri ale mamiferelor, şapte serogrupuri aviare şi două biotipuri koala (4). Tulpinile umane diferă net de cele aviare, prin caracteristicile antigenice. Două dintre serotipurile aviare izolate de la psittacine şi curcani au mare semnificaţie epizootologică şi în apariţia infecţiei la om, sub formă de izbucniri epidemice şi pneumonii sporadice severe, în continentul nord-american (4). *C. psittacci* este cel mai rezistent în mediul exterior dintre reprezentanţii genului, fiind capabil să supravieţuiască ani de zile în ţesuturi îngheţate la –20 °C şi luni de zile în materiile fecale desicate provenite de la păsări. Prezenţa proteinelor favorizează persistenţa în prelevate de la pacienţi. Este termosensibil, asemenea celorlalţi reprezentanţi ai genului, şi este distrus de decontaminanţii uzuali (1). Spre deosebire de *C. trachomatis*, tulpinile de *C. psittaci* sunt rezistente la sulfonamide, păstrându-şi sensibilitatea la numeroase antibiotice: tetracicline, macrolide, rifampicină, clindamicin, cloramfenicol şi noile fluoroquinolone. Dintre noile macrolide, azitromicina pare să fie o alternativă terapeutică excelentă la doxiciclină (2). *C. psittaci* este sensibilă la amoxicilină, dar este rezistentă la aminoglicozide, vancomicină şi cefalosporine (9).

Diagnosticul este susţinut, în primul rând, serologic, dată fiind dificultatea şi riscurile pe care le implică cultivarea (accidente de laborator). Cultivarea se practică numai în laboratoare specializate, pe ou embrionat, prin inoculare pe diverse căi la şoarece sau prin culturi de celule (3, 8). Dacă pentru diagnosticul trahomului evidenţierea anticorpilor fixatori de complement nu este utilă, diagnosticul în psittacoză se bazează tocmai pe evidenţierea acestora sau a anticorpilor în tehnica microimunofluorescenţei, la titruri de peste 1:64, care permit confirmarea (definiţiile de caz acceptate pentru supraveghere utilizează pragul anticorpilor fixatori de complement de 1:32) (3, 4). Reacţia de fixare a complementului este specifică de gen şi nu permite diferenţierea între reprezentanţii genului, fiind suplimentată cu microimunofluorescenţa care este mai sensibilă şi specifică şi care permite identificarea atât a IgM, cât şi a IgG, iar un titru al IgM de 1:16 permite confirmarea diagnosticului (3, 4). În kitul diagnostic de microimunofluorescenţă se includ mai multe tupini pentru a avea un spectru de gazde cât mai extins incluzând: 2 tulpini psittacine şi câte o tulpină de la porumbel, curcan, oaie, viţel, pisică şi cobai (8, 10). Tehnicile noi de detecţie a antigenelor sau a ADN, prin PCR, imunofluorescenţă sau ELISA, sunt promiţătoare, dar nu reprezintă o modalitate diagnostică de rutină (1, 4, 12). Diagnosticul serologic este imperfect, marcat de reacţii fals pozitive şi fals negative, iar tratamentul precoce poate întârzia sau reduce răspunsul imun (6).

Procesul epidemiologic

Psittacoza este o zooantroponoză, infecţia se transmite de la păsări la om, iar acesta este rareori sursă şi numai în caz de epidemii (2, 3, 12). Pe măsură ce importul controlat sau nu de păsări exotice, ca şi creşterea acestora se extinde, psittacoza pare a-şi pierde caracterul de boală ocupaţională, afectând îndeosebi persoanele care vin frecvent în contact cu păsările (1, 2, 4, 6).

Sursa de agent patogen este reprezentată de toate speciile de păsări şi multe mamifere. Totuşi, majoritatea cazurilor la om (80%) sunt asociate surselor aviare, iar omul este expus fie ocupaţional, fie prin deţinerea păsărilor „de colivie" (2). Păsările pot prezenta boala inaparentă sau tipică cu depresie, anorexie, emaciere, diaree şi dispnee, cu diseminarea masivă a agentului patogen prin secreţiile oculare, respiratorii, materiile fecale şi urină. Păsările cu infecţie inaparentă sau boală tipică transmit agentul patogen celorlalte cu atât mai eficient cu cât aglomeraţia, prin transport sau închidere în spaţii necorespunzătoare, este mai mare, când infecţia poate surveni la 100% din păsări. După infecţia netratată, 10% dintre ele rămân purtătoare cronice, cu o prevalenţă estimată a fi de 5-8% (1, 6, 11). Speciile aviare implicate sunt: papagalii, canarii, turturelele, porumbeii, fazanii, egretele, pescăruşii şi păsările de crescătorie şi casă, cum sunt: găinile, raţele, gâştele, curcanii (3, 4). Infecţia cu *C. psittaci* reprezintă un risc pentru angajaţii din magazine şi crescătorii de păsări exotice, curcani, porumbei. De asemenea, prezintă risc lucrătorii din abatoare şi fabrici de prelucrare a cărnii de pasăre şi veterinarii. Tulpinile provenind de la psittacine şi curcani sunt cele mai virulente pentru om. Păsările sălbatice, ca şi puii de găină, sunt rareori implicaţi în transmitere (5%) (2, 4, 6). Contactul cu animalele de fermă parturiente (vaci, capre şi oi) poate favoriza infecţia personalului prin manipularea avortonilor, ţesuturilor şi umorilor de sarcină, iar boala la om se manifestă uneori nu prin pneumonie, ci prin endocardită. Pisicile elimină *C. psittaci* şi pot determina, la om sau alte animale, pneumonia felinelor (6).

Modurile şi căile de transmitere. Eliminarea agentului patogen de la sursele reprezentate de păsări şi mamifere prin secreţii respiratorii, oculare, urină, materii fecale şi lichide de sarcină sau avortoni este urmată de inhalarea aerosolilor contaminaţi de către organismele receptive, constituind principala modalitate de achiziţie a infecţiei. Desicarea picăturilor de secreţii şi constituirea prafului septic favorizează apariţia infecţiei la nivelul aparatului respirator. *C. psittaci* este rezistentă în mediu uscat, rămânând viabilă luni de zile la temperatura camerei. Poarta de intrare este respiratorie, iar afectarea patologică este la nivelul alveolelor pulmonare şi mai puţin la nivelul arborelui respirator inferior. Transmiterea interumană este rareori descrisă, fiind însă marcată de un indice de gravitate crescut. Intimitatea, uneori surprinzătoare, dintre om şi păsările exotice de apartament (respiraţie „gură la gură" a unei păsări pe moarte ori „sărutul papagalilor") sau expunerea la organe de păsări (mai ales curcani) asigură rate înalte de transmitere. Nu este exclusă nici transmiterea de la păsări prin expunere tranzitorie, în parcuri sau expoziţii de păsări, uneori chiar în absenţa păsărilor iniţial ţinute în captivitate în încăperi închise prin care circulă ulterior oamenii (1, 2, 3, 4, 11, 12). Sunt rare infecţiile care urmează unor ciupituri produse de păsări (11).

Receptivitatea. Infecția cu *C. psittaci* are o incidență scăzută, cel mai adesea fiind asociată expunerii la contactul cu păsările. Boala survine la adulți de vârstă medie reflectând expunerea crescută fie ocupațional, fie prin hobby. Tractul respirator reprezintă poarta de intrare şi multiplicare inițială. Răspunsul imun umoral şi celular este tranzitoriu, iar reinfecțiile sunt posibile chiar la intervale scurte, cel de-al doilea episod fiind obişnuit mai sever (11).

Factorii dinamizatori-favorizanți ai procesului epidemiologic. Factorii economico-sociali au semnificație în condițiile în care interesul adulților pentru compania aviară a crescut mult. Nu se descrie sezonalitate şi nici agregare geografică, numărul mai mare de cazuri raportate din unele regiuni se corelează mai mult cu diagnosticul şi raportarea mai corectă decât cu reale diferențe în incidența bolii. Importurile de păsări ar putea favoriza boala la om, dar carantinările de minimum 30 de zile şi tratamentul păsărilor cu tetracicline minimalizează net acest risc (1, 14).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Psittacoza este o boală relativ rară, manifestă prin forme *sporadice* şi uneori *epidemice*. Ultimele izbucniri epidemice au fost raportate înainte de 1990, la crescători de păsări şi în fabrici de prelucrare a cărnii de pasăre (1). Majoritatea cazurilor sunt urmarea unor relații strânse cu păsările exotice şi au un caracter mai puțin ocupațional. Cele aproximativ 20% de cazuri diagnosticate în absența expunerii la păsări pun problema infecției cu *C. pneumoniae,* fiind cunoscută similitudinea tabloului clinic, iar afectarea pulmonară chlamidiană rămâne dominată de *C. pneumoniae* (2).

Semne clinice de recunoaştere

Incubația este de 5-28 de zile (2, 3). *Debutul* are caracter brutal, dar poate fi şi insidios, urmat de o evoluție deseori necaracteristică, asemănătoare bolilor cauzate de virusuri manifestate cu febră, stare de rău general, hepatomegalie, adenomegalie şi sindrom mononucleozic. În absența tratamentului, febra durează 2 săptămâni, iar recăderile pot apărea chiar la câțiva ani de la episodul inițial. Simptomele cardinale sunt febra şi tusea, care survin la 50-100% din cazuri, însoțite de cefalee, mialgii şi frisonete la 30-70% din cazuri, iar tabloul clinic se poate completa cu diaree sau constipație, greţuri şi vărsături, hemoptizie, epistaxis, artralgii, exantem, somnolență sau confuzie. Există rare forme tifoidice dominate de starea tifică, de prezența bradicardiei şi splenomegalie. În *perioada de stare*, cel mai frecvent, manifestările sugerează o pneumonie atipică, cu tuse, febră, cefalee şi modificări radiologice importante, expresia ascultatorie fiind săracă şi nespecifică. Severitatea se extinde de la forme benigne la cele grave, cu manifestări sistemice; în general, predomină formele moderate, cu manifestări respiratorii. La nivel cutanat se pot semnala petele Horder, similare cu cele lenticulare din febra tifoidă. Complicațiile sunt destul de rare, însă pot fi severe, fiind reprezentate de endocardită, miopericardită, hepatită cu icter, anemie prin hemoliză, artrită reactivă poliarticulară, manifestări dermatologice. Artrita reactivă poate surveni la 1-4 săptămâni fie ca boală mono-, fie poliarticulară şi rareori ca sindrom Reitter complet (conjunctivită, artrită, uretrită) (6, 7). Psittacoza este severă în sarcină, când poate induce coagulare intravasculară diseminată, disfuncții hepatice şi placentită, urmate de compromiterea sarcinii (3, 4, 5). *Definiția de caz confirmat* include criteriile clinice sugestive, însoțite de evidența *C. psittaci* într-un prelevat şi creşterea de 4 ori a titrului de anticorpi fixatori de complement. *Cazul probabil* include criteriile clinice sugestive şi o singură determinare serologică a anticorpilor fixatori de complement de 1:32 sau mai mare sau titru de anticorpi stabil în două determinări; *cazul suspect* este cel care nu include criteriile descrise mai sus, dar este asociat unui alt caz de chlamydiază aviară (3, 6).

Prevenția

Prevenția generală se bazează pe educația populației asupra riscului reprezentat de păsările de apartament sau de cel ocupațional (3, 4). La aceasta se adaugă depistarea surselor aviare, cu carantinarea celor din import, cel puțin 45 de zile, şi hrănirea cu semințe îmbibate cu clortetraciclină. Transportul se va practica în containere curate, cu evitarea aglomerării excesive a păsărilor (13, 14). Apariția bolii la păsările de crescătorie face obligatoriu diagnosticul *post-mortem*, asociat cu decontaminarea cu fenol 2% şi transportul cadavrelor păsărilor în saci de plastic etanşi pentru investigații la laborator, sau, *intra-vitam*, se vor examina secrețiile oculo-nazale şi de la nivelul cloacei (3). Deşi nu există un program riguros de control al bolii ocupaționale, măsurile de prevenție generală, precum şi aplicarea precoce a tratamentului păsărilor sau animalelor bolnave reduc riscul bolii ocupaționale (6, 13). *Prevenția specială* nu este stabilită decât pentru păsări care consumă, în timpul carantinării, semințe îmbibate cu clortetraciclină. *Prevenția specifică* prin vaccinare, deşi intens evaluată pentru ceilalți reprezentanți ai genului, nu se impune la om, datorită sporadicității bolii, iar vaccinurile pentru păsări nu sunt mai cost-eficiente decât tratamentul cu tetracicline (6).

Combaterea

În situația apariției unui focar epidemic de psittacoză, se impune efectuarea anchetei epidemiologice şi epizootologice, iar cazurile de boală vor fi spitalizate în funcție de gravitate şi vor fi declarate obligatoriu. Cazurile suspecte beneficiază de acelaşi tratament ca şi bolnavii, iar contacții vor fi supravegheați pe durata incubației maxime a bolii şi, eventual, adulții vor primi tetracicline (doxiciclina p.o. 200 mg pe zi în două prize, timp de 14-21 de zile), iar copiii, macrolide (eritromicina sau azitromicina) (2). Măsurile în focarul aviar sunt întreprinse de sectorul veterinar şi implică măsuri generale de izolare şi tratament al păsărilor bolnave, eventual sacrificarea lor, carantinarea celor contacte şi decontaminarea penelor, şi tratamentul cu tetracicline (3, 6). Nu se amplasează crescătoriile de păsări exotice sau porumbei în apropierea celor de păsări domestice sau a zonelor de migrare a păsărilor călătoare şi nu se admite transferul de păsări din crescătorii cu indice de infecție ridicat (6, 13).

Bibliografie

1. Alexander E.R., Harrison H.R.: Chlamydial infections. În: *Bacterial infections of humans-Epidemiology and Control*; Evans A.S., Brachman P.S. (coord.), ediţia a II-a, Plenum Publishing Corporation, New-York şi Londra, 1991, 179-206.
2. Bacon A.E.: *Chlamydia psittaci* (Psittacosis). În: *Current therapy of infectious diseases*; Schlossberg D. (coord.), ediţia a II-a, St. Louis, Londra: Mosby A., Harcourt health Sciences Company. 2001, 483-484.
3. Chin J.: Psittacosis. În: *Control of communicable diseases-Manual*; Chin J. (coord.), ediţia a XVII-a, American Public Health Association, 2000, 405-407.
4. Hammerschlag M.R.: *Chlamydia pneumonia*. În: *Infectious Diseases*; Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), ediţia a II-a, SUA, WB Saunders Company, 1999, 626-627.
5. Johnson F.W.A., Matheson B.A., Williams H. *et al.*: Abortion due to infection with *Chlamydia psittaci* in a sheep farmer's wife; *Br. Med. J.*, 1985, 290, 592-594.
6. Jones R.B., Batteiger B.E.: *Chlamydia trachomatis*. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell, Douglas and Bennett (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1986-2001.
7. Lauhio A., Leirisalo-Repo M., Lahdevirta J. *et al.*: Double-blind, placebo-controled study of three-month lymecycline course in reactive arthritis with special referince to *Chlamydia arthritis*; *Arthritis Rheum*, 1991, 34, 6-14.
8. Peter J.B.: *Chlamydia trachomatis*. În: *Use and interpretation of laboratory tests in infectious diseases*; Peter J.B. (coord.), ediţia a V-a, Santa Monica Specialty Laboratories, 1998, 45-47.
9. Saikku P.A.: *Chlamydia*. În: *Infectious diseases*; Armstrong D.A., Cohen J. (coord.), 1999, Mosby, secţ. 8, cap. 25, 1-8.
10. Schachter J.: Chlamydial infections. În: *Infectious Diseases*, ediţia a II-a, Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), WB Saunders Company, 1999, 975-980.
11. Schlossberg D.: *Chlamydia psittaci* (Psittacosis). În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell, Douglas and Bennett (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2004-2007.
12. Schlossberg D. *et al.*: An epidemic of avian and human psittacosis; *Arch. Intern. Med.*, 1993, 153, 2594.
13. Teodorovici Gr.: Ornitoza. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; sub red.: Teodorovici Gr., Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 346-350.
14. Voiculescu M.G.: Infecţii cu *Chlamydia trachomatis*. În: *Boli infecţioase*, vol. II., sub red.: Voiculescu M.G., Ed. Medicală Bucureşti, 1990, 834-839.

Limfogranulomatoza veneriană

Date generale

Limfogranulomatoza veneriană (LV) este o boală transmisă sexual, cauzată de *Chlamydia trachomatis*, biotipul *Lymphogranuloma venereum*, serotipurile L_1, L_2 şi L_3. fiind endemică în Africa, India, Asia, America Latină, cu risc de a fi importată în America de Nord şi Europa de către militari sau voiajori sub forma cazurilor sporadice. Artritele reactive par să fie asociate mai ales *C. trachomatis*, incluzând LV, iar sechelele sunt consecinţa obturării vaselor limfatice urmate de elephantiasis genital sau stricturi rectale (11, 13). LV a fost descrisă, pentru prima dată, în 1833, de către Wallace, iar tabloul clinic complet a fost stabilit, în prima jumătate a secolului XX, de către Durand, Nicholas şi Favre (4, 11). Alte denumiri utilizate sunt: limfopatia veneriană, bubonul tropical sau limfogranulomatoza inghinală (5). În 1940, Rake a reuşit să cultive *C. trachomatis* de la bolnavi cu LV şi a arătat că toţi reprezentanţii grupului conţin acelaşi antigen fixator de complement (4, 11, 13). Încadrarea taxonomică iniţială a fost făcută de Bedson, în 1953, pe baza similitudinilor în ciclul de multiplicare a agenţilor infecţioşi, denumind membrii grupului *Psittacosis-Limphogranuloma venereum*, considerându-i virusuri atipice. Încadrarea taxonomică actuală în genul *Chlamydia*, stabilită în 1960, a fost recent completată cu noi tulpini, în afara biotipurilor cunoscute, prin combinarea genotipării (efectuată prin analiza secvenţială a ADN) prin tipizare cu anticorpi monoclonali (6).

Agentul etiologic

Ciclul vital al *C. trachomatis* se încadrează în ciclul bifazic caracteristic pentru toţi reprezentanţii genului (prezentat la începutul capitolului „Boli cauzate de reprezentanţii genului Chlamydia"). Morfologia corpilor reticulari şi elementari este foarte asemănătoare pentru *C. trachomatis* şi *C. psittaci*, cu menţiunea caracterului fusogenic (tendinţa de fusiune a corpilor elementari), tipic pentru *C. trachomatis*. Tulpinile de *C. trachomatis* sunt aproape 100% omoloage genotipic, determinanţii antigenici specifici sunt localizaţi la nivelul proteinei majore a membranei externe (6). Cele trei serotipuri LV sunt mai invazive, penetrează în afara ţesutului epitelial şi pe cel reticulo-endotelial (invazia nodulilor limfatici, formarea buboanelor caracteristice), asigurând o transmitere rapidă, de la celulă la celulă, în culturile de celule, precum şi inocularea la animale de experienţă (şoareci) în scop diagnostic (4, 11, 13). Tulpinile de *C. trachomatis* acumulează glicogen la nivelul incluziilor şi permit coloraţii iodate. Toate tulpinile de *C. trachomatis* sunt sensibile la sulfonamide, în timp ce *C. pneumoniae* şi *psittaci* sunt sensibile la tetracicline şi eritromicină, care sunt utilizate în tratamentul bolii (12).

Diagnosticul de LV se face pe baze clinice, fiind necesară excluderea altor cauze de ulcere genitale (6, 12). Detecția corpilor elementari în secreția endocervicală este realizabilă prin imunofluorescență directă sau cu anticorpi monoclonali (10), cultivare în culturi de celule sau pe ouă embrionate de 7 zile a prelevatelor tisulare sau a aspiratelor din ganglionii afectați (4, 6, 10) și inoculare strict intracraniană la șoareci, care este posibilă, dar mai puțin sensibilă decât cultivarea prin cele două metode amintite (4). Serologia rămâne metoda diagnostică uzuală, titrul anticorpilor fixatori de complement de peste 1:64 este considerat diagnostic pozitiv, iar cel de 1:16 exclude diagnosticul de LV, deoarece 20-30% dintre pacienții cu boli transmise sexual demonstrează titruri joase ale reacției de fixare a complementului, prin imunitate încrucișată (10, 11). Microimunofluorescența este mai specifică, dar mai puțin sensibilă, și recent s-a introdus tehnica imunoenzimatică ELISA cu rezultate bune (6). Reacția în lanț a polimerazei sau ligazei (PCR și LPCR) este promițătoare pentru detecția ADN a *C. trachomatis* din urină sau prelevate uretrale și cervicale, având sensibilitate și specificitate foarte bune (10, 14). Se consideră realizabil *screening*-ul prin amplificare ADN multiplu, pentru detecția mai multor patogeni venerieni, efectuat în grupuri populaționale cu prevalență mare a acestora (9, 10, 12). Testul intradermic Frei (suspensie de corpi elementari obținuți pe ou embrionat), considerat valoros în trecut, nu mai este utilizat din cauza sensibilității și specificității modeste (4, 6, 10).

Procesul epidemiologic

LV este o boală veneriană determinată de *C. trachomatis*, biotipul *Lymphogranuloma venereum*, care în țările dezvoltate este depășită net de numeroasele infecțiile veneriene declanșate de serotipurile de *C. trachomatis* B, Ba, D-K, rămânând endemică în Africa, America Centrală și în zonele tropicale din Asia (4, 6).

Sursa de agent patogen este reprezentată de femei și bărbați, care prezintă boală manifestă tipic, cu ulcere genitale primare, dar mai ales de femei cu leziuni cervicale și infecție persistentă asimptomatică. Bărbații sunt contagioși până la vindecarea ulcerului genital, iar boala clinic manifestă este de 6-10 ori mai frecventă decât la femei, care realizează infecții persistente asimptomatice și reprezintă astfel principala sursă de agent patogen (11, 12). Ca și pentru alte boli veneriene, infecția este mai frecventă la tineri și adulți cu nivel socioeconomic scăzut, cu experiență sexuală bogată (cuantificată prin numărul de parteneri) (2, 3, 12). În țările dezvoltate, infecția este uneori recunoscută la homosexuali care prezintă proctită sau stricturi rectale.

Transmiterea este realizată prin contact sexual, iar doza infectantă nu este cunoscută (6, 12). La bărbați, leziunile primare sunt localizate, cel mai frecvent, la nivelul penisului, uretrei sau rectului, iar la femei, la nivelul labiilor sau al pereților vaginului. Leziuni primare, mai rare, survin la nivelul degetelor, limbii și faringelui. Nefiind dureroase și sesizate, transmiterea este posibilă pe toată durata fazei primare, atât la femei, cât și la bărbați. Ulterior numai femeile pot asigura transmiterea prin infecția persistentă asimptomatică. Autoinocularea prin picături septice poate determina infecția conjunctivală. Transmiterea materno-infantilă este posibilă în urma trecerii prin canalul pelvian infectat (4, 6, 12, 15).

Receptivitatea este generală, dar este mult mai mare la bărbați decât la femei. Infecția naturală conferă imunitate parțială la reinfecție. La femei, secreția endocervicală de IgA este invers proporțională cu eliminarea agentului infecțios. La bărbați cu antecedente de infecții chlamydiene genitale, apariția unei infecții cu alt serotip este limitată, iar identificarea prin cultivare a agentului infecțios este nerealizabilă, demonstrând că răspunsul imun umoral și local conferă o oarecare protecție. Imunitatea celulară este implicată prin intermediul limfocitelor T helper 1, care ajung la nivelul mucoasei genitale și limitează creșterea intracelulară a agentului infecțios (6). Răspunsul imun umoral important din LV este reflectat nespecific de hipergamaglobulinemie și de inversarea raportului albumine/globuline și poate fi detectat prin RFC, cu antigene chlamydiene (4, 6, 13).

Factorii dinamizatori-favorizanți ai procesului epidemiologic. *Factorii economico-sociali* au semnificație în LV, fiind demonstrată convergența factorilor de risc sexual la grupurile sociale paupere prin dependența sexuală sau alte comportamente cu risc. Se apreciază că boala este subdiagnosticată și subraportată (2, 3). Voiajorii și militarii din țările dezvoltate spre zone endemice de LV, prin comportament sexual riscant, determină apariția de cazuri sporadice de import (6, 8, 12).

Formele de manifestare ale procesului epidemiologic. LV se manifestă prin *forme sporadice* și *endemo-epidemice* în Asia, America de Sud și Insulele Caraibe. Mai puțin de 600 de cazuri se raportează anual în SUA, dar, în țări africane ca Gambia, Africa de Sud, Swaziland, 1-12% dintre ulcerele genitale sunt LV (8, 10). În țările dezvoltate, *C. trachomatis*, cu serotipurile cauzatoare de infecții genitale, reprezintă cele mai frecvente boli transmisibile raportate în țări ca SUA (2, 3, 8). În țările asiatice sau din America Latină, recunoașterea bolii pe baze clinice este relativ facilă la bărbați, dar formele silențioase la femei și la homosexuali (cu portaj anogenital), precum și absența programelor de screening fac ca boala să persite ca focare de endemie persistentă (8).

Semne clinice de recunoaștere

Incubația este de 3-30 de zile, *debutul* insidios, iar *perioada de stare* conturează stadii (4, 5). Primul stadiu constă în apariția leziunii primare la nivelul pielii sau mucoasei genitale, sub forma unei mici papule sau ulcere herpetiforme rareori sesizate, nefiind dureroase, și care se vindecă repede, fără a lăsa cicatrice. Stadiul al doilea survine la zile sau săptămâni după leziunea primară și se caracterizează prin limfadenopatie și manifestări sistemice. Ganglionii afectați, obișnuit unilateral, sunt cei tributari leziunii primare și sunt inghinali sau femurali (cel mai frecvent), iar pentru afectările primare rectale sunt cei profunzi iliaci. În mod obișnuit are loc formarea de abcese (buboane) cu fistulizare spontană și eliminarea unui puroi cremos pentru săptămâni sau luni

de zile. Aspectul histopatologic ganglionar este sugestiv pentru LV (fără a fi patognomonic), iar vindecarea se produce în mod obişnuit fără cicatrice deformante. Alte manifestări locale sunt reprezentate de prurit anal, secreţii mucopurulente sugestive pentru proctită şi proctocolită. Manifestările sistemice constau în febră, mialgii şi cefalee. În stadiul trei survin complicaţiile care constau în hipertrofia cronică granulomatoasă, însoţită de ulceraţii la nivelul organelor genitale externe, iar obstrucţia limfatică cronică poate determina elephantiasis la nivelul aparatului genital masculin sau feminin. Vindecarea spontană survine în câteva săptămâni, dar poate fi complicată cu fibroze, stricturi sau suprainfecţii. Diagnosticul diferenţial cu sifilisul, şancroidul, granulomul inghinal sau herpesul genital se impune (4, 6, 7, 12, 13). Tratamentul poate reduce frecvenţa complicaţiilor utilizând tetracicline (doxiciclina 200 mg/zi, timp de 14 zile sau tetraciclina 2 g pe timp de 14 zile), iar ca alternativă – eritromicina (2 g/zi timp de 14 zile) (1, 4, 5, 12).

Prevenţia

Prevenţia generală a LV este similară tuturor bolilor cu transmitere sexuală şi presupune educaţia pentru sănătate cu promovarea unui comportament sexual responsabil, acces general la prezervativ cu preţuri accesibile, includerea tratamentului bolilor cu transmitere sexuală în asistenţa medicală fundamentală, recunoaşterea şi tratamentul partenerilor persoanelor infectate, precum şi *screening*-ul (1, 2, 3, 5). *Prevenţia specială* implică tratamentul contacţilor cazurilor princeps cu tetracicline, macrolide sau sulfonamide, timp de două săptămâni (1, 6, 11). La gravide, tratamentul este necesar în scopul protejării nou-născutului, dar se vor utiliza numai macrolide (1). Nodulii fistulizaţi necesită aspirare sau incizie şi drenaj, sau excizie şi tratamentul antibiotic prelungit (2, 3). *Prevenţia specifică* prin vaccinare este intens evaluată pentru controlul trahomului şi al bolilor cu transmitere sexuală. Studiile pe animale de experienţă şi cercetările epidemiologice au demonstrat apariţia imunităţii specifice de serotip, sugerând că dezvoltarea unui vaccin este realizabilă. Vaccinul corpuscular, din cauza proprietăţilor hipersensibilizante, este înlocuit cu vaccinurile acelulare, preparate din proteine provenind din membrana externă, şi vaccinurile ADN (16, 17).

Combaterea

Ancheta epidemiologică va clarifica structura respectivului proces epidemiologic, facilitând depistarea bolnavilor, purtătorilor şi contacţilor care vor putea beneficia de terapia cu antibioticele indicate de specialişti.

Bibliografie

1. *** *Sexually transmitted disease surveillance 1999 supplement*; Annual report 1999, Division of STD Prevention, CDC, Atlanta, 2000, 1-14.
2. *** *Sexually transmitted disease*; Fact. Sheet N 110, OMS, 1996, 1-3.
3. *** *Guidelines for the management of sexually transmitted infections*; OMS, 2001, 1-14.
4. Alexander E.R., Harrison H.R.: Chlamydial infections. În: *Bacterial Infections of Humans – Epidemiology and Control*; Evans A.S., Brachman P.S. (coord.), ediţia a II-a, Plenum Publishing Corporation, New-York şi Londra, 1991, 179-206.
5. Chin J.: Lymphogranuloma venereum. În: *Control of communicable diseases-Manual*. Chin J. (coord.), ediţia a XVII-a, American Public Health Association, 2000, 308-310.
6. Jones R.B., Batteiger B.E.: *Chlamydia trachomatis*. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell, Douglas and Bennett (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1986-2001.
7. Lauhio A., Leirisalo-Repo M., Lahdevirta J. *et al.*: Double-blind, placebo-controled study of three-month lymecycline course in reactive arthritis with special reference to *Chlamydia arthritis*; *Arthritis Rheum.*, 1991, 34, 6-14.
8. Martin D.H., DiCarlo R.P.: Recent changes in the epidemiology of genital ulcers disease in the United States. The crack cocaine connection; *Sex Transm. Dis.*, 1994, 21 (2 Suppl), S76-S79.
9. O'Farrell N., Hoosen A.A., Coetze K.D., van den Ende J.: Genital ulcer disease; Accuracy of clinical diagnosis and strategies to improve control in Durban, South Africa; *Genitourin Med.*, 1994, 70, 7-11.
10. Peter J.B.: *Chlamydia trachomatis*. În: *Use and interpretation of laboratory tests in infectious diseases*; Peter J.B. (coord.), ediţia a V-a, Santa Monica Specialty Laboratories, 1998, 45-47.
11. Ronald A.R., Alfa M.J.: Chancroid, lymphogranuloma venereum and granuloma inguinale. În: *Infectious Diseases*; Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), ediţia a II-a, WB Saunders Company, 1007-1015.
12. Roth R.V., Cameron D.W.: Lymphogranuloma venereum, chancroid and granuloma inguinale. În: *Infectious diseases*; Armstrong D.A., Cohen J. (coord.), 1999, Mosby, sect. 8, cap. 67, 1-5.
13. Saikku P.A.: *Chlamydia*. În: *Infectious diseases*; Armstrong D.A., Cohen J. (coord.), 1999, Mosby, 1999, 8, 25, 1-8.
14. Schachter J.: Chlamydial infections. În: *Infectious Diseases*; Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), ediţia a II-a, WB Saunders Company, 975-980.
15. Voiculescu M.G.: Infecţii cu *Chlamydia trachomatis*. În: *Boli infecţioase*; sub red.: Voiculescu M.G., vol. II., Ed. Medicală Bucureşti, 1990, 834-839.
16. Yang Xi, Brunham R.C.: In pursuit of a human chlamydial vaccine; *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 1999, 12, 47-52.
17. Zhang D., Yang Xi, Berry J. *et al.*: DNA vaccination with the major outer-membrane proetein gene induces acquired immunity to *Chlamydia trachomatis* infection; *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 1035-1040.

Alte chlamydiaze cu transmitere sexuală

Date generale

Chlamydiazele cu transmitere sexuală suscită un interes deosebit din cauza frecventei afectări a adulţilor şi nou-născuţilor, cu diferite forme clinice, majoritatea evitabile sau uşor tratabile, cu rate înalte de vindecare, dar care, în absenţa terapiei, se pot solda cu consecinţe imediate sau îndepărtate severe (10). Agentul etiologic este reprezentat de *C. trachomatis*, biotipul *Trachoma*, cu serotipurile B, Ba, D-K, care pot determina următoarele forme clinice: conjunctivita cu incluzii; uretrita, epididimita sau prostatita, proctita sau proctocolita, artrita reactivă; cervicita şi uretrita, endometrita şi salpingita, endometrita *post-partum*, infertilitate, sarcină ectopică şi boala inflamatorie pelviană. La *nou-născuţi şi sugari* se pot înregistra: conjunctivita cu incluzii, pneumonia şi bronşiolita.

Descrierea infecţiilor genitale şi a conjunctivitei neonatale a coincis cu descoperirea gonococului şi a prevenţiei oftalmiei gonococice cu nitrat de argint, când a devenit evident că există şi afecţiuni similare în absenţa gonococului. În 1909, din secreţia conjunctivală a nou-născuţilor cu conjunctivită, apărută în ciuda prevenţiei, s-au identificat incluzii intracitoplasmice identice cu cele observate la pacienţi cu trahom şi cu cele din celulele provenind din cervixul mamelor (9, 10). Ulterior, incluzii intracitoplasmice au fost identificate şi în secreţii obţinute de la bolnavi cu uretrite sau alte afecţiuni genitale (17). Prezenţa exsudatelor cervicale sau uretrale se asociază cu *Neisseria gonorrhoeae* şi *C. trachomatis*, care seamănă prin răspândire universală, transmitere veneriană şi a căror tendinţă se află în supravegherea OMS. Incidenţa infecţiilor gonococice este în scădere marcată la adulţii cu nivel socioeconomic bun, prezentă însă la adolescenţi, tineri imigranţi sau persoanelor aparţinând grupurilor paupere, totalizând 62 milioane de cazuri pe an, în timp ce incidenţa infecţiilor chlamydiene genitale este într-o creştere marcată, urmare şi a unei depistări mai bune, în cadrul programelor de *screening*, înregistrându-se peste 89 milioane de cazuri pe an (3, 4).

Agentul etiologic

Ciclul vital al *C. trachomatis* se încadrează în ciclul bifazic caracteristic pentru toţi reprezentanţii genului (prezentat la începutul capitolului „Boli cauzate de reprezentanţii genului *Chlamydia*"). Morfologia corpilor reticulari şi elementari este foarte asemănătoare pentru *C. trachomatis* şi *C. psittaci*, cu menţiunea caracterului fusogenic (tendinţa de fusiune a corpilor elementari) şi a conţinutului de glicogen care se evidenţiază în coloraţii iodate, ambele trăsături fiind tipice pentru *C. trachomatis*. Toate tulpinile de *C. trachomatis* sunt sensibile la sulfonamide şi sunt aproape 100% omoloage genotipic, epitopul dominant comun tuturor serotipurilor este localizat la nivelul lipopolizaharidului, iar determinanţii antigenici specifici, la nivelul proteinei majore a membranei externe în 4 regiuni cu secvenţe variabile (5, 10, 17). Cele 12 serotipuri asociate cu boala oculo-genitală declanşează trahomul prin serotipurile A, B, Ba şi C, iar prin serotipurile D-K, conjunctivita cu incluzii şi infecţii genitale. Serotipurile B şi Ba au fost evidenţiate şi în infecţii genitale, dar serotipurile A şi C au fost exclusiv asociate trahomului. *Chlamydia trachomatis* este sensibilă la tetracicline, macrolide, fluoroquinolone şi amoxicilină (1, 10, 18).

Diagnosticul conjunctivitei cu incluzii se va realiza ca şi pentru trahom, prin evidenţierea incluziilor citoplasmice în coloraţia Giemsa sau imunofluorescenţă cu anticorpi monoclonali din prelevate conjunctivale (5, 10). Citologia este mai puţin valoroasă pentru diagnosticul infecţiei genitale, cu cele mai bune rezultate pentru prelevate cervicale şi cele mai modeste pentru secreţiile uretrale masculine (10). Cultivarea pe culturi de celule conferă specificitate înaltă, dar implică dificultăţi tehnice (5, 10). Este posibilă înlocuirea cultivării cu decelarea antigenelor chlamydiene prin metoda imunoenzimatică ELISA sau ARN ribozomal prin hibridizare ADN (2, 5, 14). Cele mai noi teste diagnostice permit detecţia ADN chlamydian şi sunt de tip reacţie în lanţ a polimerazei sau ligazei (PCR sau LPCR), care permit diagnosticul din prelevate genitale, dar şi din urină (5, 10, 16, 17).

Serologia permite evidenţierea anticorpilor fixatori de complement care sunt specifici de grup şi asigură aprecierea infecţiei cu *C. trachomatis* sau *C. psittaci*. Titrurile cele mai mari se identifică la femei cu cervicită chlamydiană sau în conjunctivita cu incluzii, şi cele mai mici, la bărbaţi cu uretrită necomplicată (10, 12, 13). Microimunofluorescenţa utilizează un antigen combinat, reprezentat de 15 serotipuri de corpi elementari. Testul este 100% pozitiv, în conjunctivita cu incluzii, 99% în infecţiile genitale feminine şi 80-90% în cele masculine, fiind negativ numai în faza iniţială a infecţiei primare la bărbaţi, datorită dinamicii anticorpilor (10, 13, 14, 21). El permite identificarea claselor de anticorpi IgG şi IgM, fiind astfel utilizabil în infecţiile neonatale (100% pozitiv în pneumonia sugarilor şi 30% pozitiv în conjunctivita cu incluzii) (21). Se consideră realizabil, într-un viitor apropiat, *screening*-ul prin amplificare ADN multiplu, pentru detecţia mai multor patogeni venerieni, efectuat în grupuri populaţionale cu prevalenţă mare a bolilor cu transmitere sexuală (13, 14). Diagnosticul infecţiilor pulmonare ale nou-născutului şi sugarului se bazează pe cultura din exsudate nazofaringiene, iar nivelul anticorpilor IgM antichlamydieni este crescut, demonstrând infecţia activă a acestuia, şi nu anticorpii materni transferaţi transplacentar (10, 12).

Procesul epidemiologic

Bolile cu transmitere sexuală (BTS) afectează tinerii şi adulţii atât în ţările dezvoltate, cât şi în cele în curs de dezvoltare, cu o frecvenţă anuală impresionantă – 333 milioane de cazuri (exceptând SIDA) (3). Femeile sunt frecvent asimptomatice (60-70% dintre infecţiile chlamidiene şi gonococice), iar consecinţele, pe termen lung, pot fi severe, deşi se pot evita prin tratament. *C. trachomatis* este considerat cel mai frecvent agent

patogen implicat în BTS, care au cea mai ridicată incidenţă şi prevalenţă. Numai în SUA se estimează că survin anual 3 milioane de cazuri (4, 18, 19).

Sursa de agent patogen este reprezentată de femei şi bărbaţi, care prezintă boală manifestă clinic sub forma uneia dintre entităţile genito-urinare sau infecţii inaparente deosebit de frecvente la femei (60-75%), dar şi la bărbaţi (50%). Ca şi pentru alte boli veneriene, infecţia este mai frecventă la tineri şi adulţi cu nivel socioeconomic scăzut, cu experienţă sexuală bogată (cuantificată prin numărul de parteneri), cu infecţia gonococică coincidentă, în absenţa protecţiei mecanice şi la utilizatoarele de contraceptive orale (care induc ectopie cervicală permisivă pentru infecţii genitale) (5, 17). În condiţiile intensificării *screening*-ului la adolescente şi femei în ţări dezvoltate, s-a demonstrat că 10% dintre adolescente sunt infectate chlamydian, reprezentând 46% din totalul infecţiilor chlamydiene identificate la femei de toate vârstele, paralel cu cele mai mari rate şi pentru alte BTS (2). Pe termen lung s-a constatat că femeile dezvoltă, în proporţie de 40%, boală inflamatorie pelviană, dintre care 20% devin infertile şi 9% realizează sarcini ectopice tubare (2, 3, 6). În plus, infecţia genitală a femeilor favorizează apariţia conjunctivitei nou-născuţilor sau pneumonia sugarilor, în urma trecerii prin canalul pelvian infectat chlamydian (5, 10). Uretritele chlamydiene simptomatice reprezintă la bărbaţi 30-50% din totalul celor negonococice, alături de mai puţinele cazuri asociate cu *Ureaplasma urealyticum* şi *Trichomonas vaginalis*. În infecţii duale gonococice şi chlamydiene, tratamentul cu antibiotice pentru *N. gonorrhoeae* face posibilă persistenţa simptomelor conturând uretrita postgonococică, în mare măsură asociată cu *C. trachomatis*, iar în absenţa oricărui tratament infecţia poate persista ani de zile. (10, 16, 17). Infecţia cu *Chlamydia trachomatis* măreşte de 3-5 ori riscul infecţiei cu HIV (2).

Transmiterea este realizată prin contact sexual, riscul contactării infecţiei în urma unui singur contact sexual infectant este mai mic decât pentru *N. gonorrhoeae*, fiind apreciat la aproximativ 85% (de la bărbaţi infectaţi la femei) şi 68% (în ambele direcţii), pe baza studiilor pe cupluri cu un partener infectat şi utilizând teste sensibile pentru detecţia ADN chlamydian de tipul PCR (10, 17). Conjunctivita neonatală apare obişnuit în a doua săptămână de viaţă, în contrast cu cea gonococică prezentă în primele zile după naştere. Cea mai lungă incubaţie o are pneumonia sugarilor, care se întinde de la 3 la 12 săptămâni de viaţă (7). Apariţia conjunctivitei foliculare a adulţilor se realizează, cel mai frecvent, prin transferul interuman şi poate exista în afara infecţiei genitale a celui în cauză, sub 1% dintre adulţii cu conjunctivită cu incluzii prezintă coincident infecţie genitală, dar infecţia oculară prin autoinoculare este şi ea posibilă (10, 19). Aceeaşi modalitate de transmitere explică şi apariţia conjunctivitei chlamydiene la sugari care au fost născuţi prin cezariană, sursa fiind, cel mai frecvent, mama cu infecţie genitală. Cele mai frecvente conjunctivite neonatale se achiziţionează după trecerea prin canalul pelvian. Infecţia oculară survine la 22-44% dintre nou-născuţi, iar pneumonia sugarilor, în proporţie de 20%, în prezenţa expunerii chlamydiene *intrapartum* (5, 10, 22).

Receptivitatea este generală, dar mai evidentă la bărbaţi decât la femei. Infecţia naturală conferă protecţie modestă şi de scurtă durată la reinfecţie. Persistenţa infecţiei poate fi îndelungată şi, de asemenea, reinfecţiile sunt posibile, aproximativ o treime dintre cei trataţi pentru BTS repetă episodul în interval de 2 ani (5, 10, 18). Infecţia chlamydiană induce un răspuns local inflamator intens cu infiltrat de polimorfonucleare, limfocite, monocite şi eozinofile. Incluziile pot fi evidenţiate la nivelul cervixului, al conjunctivei şi în căile respiratorii ale nou-născuţilor (5). Răspunsul imun în infecţiile respiratorii ale nou-născuţilor este important, demonstrat de infiltratele limfoide interstiţiale şi peribronşiolare vizibile radiografic. *C. trachomatis* produce sechele prin fibroză şi cicatrice care explică parţial obstrucţia tubară cu infertilitate, bolile obstructive respiratorii ale copilului survenite după o pneumonie chlamydiană. La femei, secreţia endocervicală de IgA este invers proporţională cu eliminarea agentului patogen. La bărbaţi cu antecedente de infecţii chlamydiene genitale, apariţia unei infecţii cu alt serotip este limitată, iar identificarea prin cultivare a agentului infecţios este nerealizabilă la aceştia, demonstrând că răspunsul imun umoral şi local conferă o oarecare protecţie. Imunitatea celulară este implicată prin intermediul limfocitelor T helper 1 care ajung la nivelul mucoasei genitale şi limitează creşterea intracelulară a agentului patogen (5, 10).

Factorii dinamizatori-favorizanţi ai procesului epidemiologic. Factorii naturali nu au nici un rol în constituirea procesului epidemiologic, dar cei economico-sociali sunt puternic implicaţi în determinismul infecţiilor genitale şi oculare chlamydiene prin factorii favorizanţi ai transmiterii sexuale şi afectând în principal femeile care prezintă câteva probleme specifice: vulnerabilitate crescută biologică, socioeconomică şi culturală, infecţii genitale asimptomatice frecvente, marcate însă de consecinţe severe, tendinţa de evitare a asistenţei medicale din cauza stigmatizării sociale (4). Grupurile de vârstă cele mai afectate, atât la femei, cât şi la bărbaţi, sunt ale adolescenţilor şi tinerilor de 15-24 de ani, cu rate de infecţie, în medie, de 5,5% (2,6-15%) în ţări dezvoltate care susţin programe de supraveghere şi control al infecţiilor chlamydiene (2, 5, 10, 18). Factorii epidemiologici favorizanţi pentru achiziţia infecţiilor genitale sunt cei comportamentali şi se manifestă atât în ţările dezvoltate, cât şi în cele în curs de dezvoltare, cu diferenţe importante în diagnosticare, raportare şi posibilităţi terapeutice (1, 2, 3, 4).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Transmiterea predominant sexuală face ca toată gama manifestărilor tipice sau atipice şi a purtătorilor să recunoască frecvenţe ridicate în toate lunile anului. Nu se descriu epidemii şi nici implicaţii internaţionale ale bolii, iar grupurile de cel mai mare interes în supraveghere sunt reprezentate de tineri, prin intermediul serviciilor de planificare familială, de asistenţă a bolilor veneriene, de obstetrică şi ginecologie, închisori şi centre de asistenţă corecţională a minorilor (4). După introducerea programelor de supraveghere şi *screening* pentru infecţiile chlamydiene în decada a noua a secolului trecut, în SUA, s-a constatat creşterea prevalenţei la nivel naţional de la 78,5 cazuri la 100.000 la

404,5 în 1999, reflectând atât impactul major populațional, cât și ameliorarea diagnosticului și raportării (2).

Semne clinice de recunoaştere

Conjunctivita cu incluzii este de tip folicular, obişnuit unilaterală, mucopurulentă. Ulterior se constituie foliculii limfoizi însoțiți de leziuni corneene și pannus (vase sangvine de neoformație la nivel cornean), otită şi adenită satelită. În absența tratamentului, conjunctivita persistă luni de zile și cel mai des se vindecă fără complicații, dar pot surveni și vindecări cicatriceale similare celor din formele ușoare de trahom (10, 16). *Uretrita chlamydiană* survine după o incubație de 7-14 zile, în contrast cu cea gonococică, a cărei incubație medie este de 4 zile. Aproximativ 50% dintre infecțiile genitale masculine sunt asimptomatice, iar în formele manifeste clinic pacienții prezintă disurie și secreții uretrale în cantitate redusă, cu aspect mucos albicios sau cenușiu, spre deosebire de aspectul net purulent din uretrita gonococică (2, 5, 10, 19). Examinarea microscopică și colorația Giemsa permit stabilirea diagnosticului de uretrită bacteriană confirmată de prezența a peste 4 polimorfonucleare pe câmp microscopic, iar în absența microorganismelor cu morfologia caracteristică pentru *Neisseria gonorrhoeae* şi a eşecului identificării acestora în cultură se diagnostichează uretrita negonococică. Complicațiile imediate sunt epididimita și artrita reactivă, inclusiv sindromul Reiter (10, 17). *Epididimita și prostatita* sunt, cel mai frecvent, semnalate la tineri, fiind determinate de *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*, în timp ce peste vârsta de 35 de ani sunt incriminați *E. coli* şi alte *enterobacteriaceae*. Se asociază frecvent cu uretrita și epididimita care este, obişnuit, unilaterală (5, 16). *Proctita și proctocolita* cu *C. trachomatis* sunt destul de frecvente la homosexuali și prezintă prurit anal și secreții, inițial mucoase, apoi purulente. Inflamația cronică determină ulcerații, formarea de granuloame și abcese care se vindecă uneori prin fibrozare și ulterior apar stricturi sau fisuri rectale, iar la femei fistule rectovaginale. Pacienții prezintă febră, dureri și tenesme rectale (10). *Artrita reactivă* este consecința, la distanță, a răspunsului inflamator mediat imun declanșat de o infecție. Deşi şi alte microrganisme pot induce artrite reactive, infecțiile chlamydiene sunt cei mai obișnuiți factori declanșatori, cu o rată de apariție a artritei de 1 la 100 uretrite negonococice, dintre care o treime se constituie în sindrom Reiter (triada conjunctivită-artrită-uretrită). Până la 80% dintre cei care dezvoltă sindrom Reiter au markerul de histocompatibilitate HLA-B27. Deşi din lichidul sinovial sau din membrana sinovială nu s-a putut cultiva *C. trachomatis*, dar s-a evidențiat ADN chlamydian, tratamentul antibacterian al artritelor reactive se justifică (10, 11, 20). *Infecția genitală chlamydiană la femei* este obişnuit asimptomatică (70-75%), dar acestea suferă cele mai severe consecințe pe termen lung: sarcini ectopice, inflamație cronică pelviană, infertilitate (3, 4, 6). Infecția primară este urmată (în absența tratamentului) de persistență, fiind favorizată de uzul contraceptivelor orale și la rândul ei reprezintă un factor permisiv pentru achiziția infecțiilor cu alți agenți patogeni transmiși pe cale sexuală (2, 20). *Cervicita și uretrita* sunt obișnuit asimptomatice sau se manifestă benign, cu minimă secreție vaginală, discretă disurie, jenă dureroasă în etajul abdominal inferior (2, 6). *Endometrita și salpingita* acută survin la aproximativ 8% dintre femeile cu endocervicită chlamydiană, dar în boala inflamatorie pelviană se izolează din tractul urogenital feminin *C. trachomatis* în proporție de 5-51%, cu o medie de 20% (6) Boala inflamatorie pelviană se exprimă clinic foarte divers, de la boală severă cu perihepatită și ascită (sindromul Fitz-Hugh-Curtis) până la forme silențioase care predomină (16). *Infertilitatea și sarcina ectopică* reprezintă consecințele îndepărtate ale formelor clinice sau silențioase de boală inflamatorie pelvină. Infertilitatea, care afectează 1 din 6 cupluri în țările dezvoltate, se asociază într-o treime a cazurilor cu obstrucția tubală care rezultă dintr-o combinație de inflamație cronică și cicatrice însoțite de infecție recurentă sau persistentă. Majoritatea cazurilor de infertilitate feminină nu recunosc însă în antecedente BTS (2, 3, 17). *Complicațiile sarcinii*, dintre care cele mai importante sunt avortul recurent spontan sau ruptura prematură de membrane, sunt asociate cu infecțiile genitale chlamydiene persistente și mai puțin cu cele acute, fapt demonstrat de imposibilitatea cultivării agentului etiologic, dar în prezența unor titruri de anticorpi crescute și cu reducerea semnificativă a complicațiilor sub tratament cu eritromicină (OR=0,56) (12, 15). *Pneumonia acută* cu *C. trachomatis* este o entitate rară la adulți, fiind descrisă la pacienți imunosupresați, cu mențiunea limitelor diagnosticului de certitudine dacă este strict serologic, datorită reacțiilor încrucișate cu *C. pneumoniae* (10). *Conjunctivita neonatală cu incluzii.* Incubația este de 5-21 de zile după naștere (pentru majoritatea cazurilor care survin în urma pasajului nou-născutului prin canalul pelvian infectat), dar poate ajunge până la 6 săptămâni dacă infecția survine prin contact mediat de mâna contaminată a mamei, la sugari născuți prin cezariană. Inițial, apare o secreție oculară apoasă care devine purulentă, însoțită de edemul și congestia pleoapelor. Apariția foliculilor limfoizi survine după 3-6 săptămâni, iar vindecarea spontană este lentă, până la un an. Rareori rămân sechele de tipul cicatricelor corneene sau al celor deformante ale pleoapelor. Se impune dignosticul diferențial cu conjunctivita gonococică (10, 16). *Pneumonia nou-născutului și sugarului* survine la aproximativ 8 săptămâni după naștere (2-12 săptămâni) la 10-20% dintre copiii mamelor infectate cu *C. trachomatis* care prezintă obstrucție nazală, rinoree, tahipnee (uneori marcată) și tuse spastică. Boala este moderată și afebrilă, ceea ce întârzie consultul medical, deoarece este posibil ca jumătate dintre nou-născuții cu pneumonie să prezinte, la naștere, conjunctivită. În absența tratamentului, boala se poate prelungi câteva săptămâni sau luni, iar pe termen lung s-a descris o frecvență mai mare a bolilor respiratorii obstructive la copii cu antecedente de pneumonie chlamydiană în primele 6 luni de viață (10, 16, 17). Deși, obișnuit, boala remite sub tratament antibiotic în absența spitalizării (fără confirmare diagnostică din cauza dificultății acestuia), există și forme severe cu apnee și insuficiență respiratorie. Infecția perinatală poate fi urmată de persistența agentului infecțios la nivel faringian, în tractul urogenital sau rectal, până la 2 ani (10).

Prevenția

Prevenția generală a BTS se bazează, în primul rând, pe *măsuri educaționale* cu promovarea unui comportament sexual responsabil, acces general la

prezervativ, includerea tratamentului BTS în asistența medicală fundamentală, recunoaşterea şi tratamentul partenerilor persoanelor infectate, precum şi *screening*-ul de rutină al femeilor asimptomatice (aşa cum sunt gravidele) şi al adolescentelor active sexual (2, 7). *Prevenţia specială* constă în aplicare de soluţii de nitrat de Ag 1% sau unguent cu tetraciclină 1% imediat după naşterea copilului şi spălarea atentă a ochilor acestuia. Prevenţia conjunctivitei neonatale chlamydiene presupune, de asemenea, *screening*-ul prenatal şi tratamentul infecţiei chlamydiene la mamă (1, 7). Prevenţia pneumoniei chlamydiene a sugarului, expus perinatal, se face fie prin administrare de suspensie de eritromicină 50mg/kg/zi oral, în 4 prize, timp de 14-21 de zile sau suspensie de trimetoprim-sulfametoxazol 40 mg şi respectiv 200 mg de două ori pe zi, timp de 14-21 de zile, fie prin control radiografic la 3, 12 sau 18 luni de viaţă (1, 7). Prevenţia infecţiei chlamydiene la contacţii sexuali ai cazurilor diagnosticate este recomandată. Prevenţia şi terapia infecţiilor genitale chlamydiene se fac cu tetracicline (doxiciclina 200 mg/zi, timp de 7 zile sau tetraciclina 2 g/zi 7 zile), iar ca alternative sunt macrolidele (azitromicina 1 g, în doză unică, sau eritromicina 2 g/zi timp de 7 zile), fluoroquinolone (ofloxacina 600 mg/zi timp de 7 zile) sau amoxicilina (1500 mg/zi timp de 7 zile), cu menţiunea că tetraciclinele şi eritromicina, din cauza riscului de hepatotoxicitate, sunt contraindicate în sarcină (1, 7). Tratamentul conjunctivitei nou-născutului se realizează cu suspensie de eritromicină, 50mg/kg/zi, oral, în 4 prize, timp de 14 zile, sau suspensie de trimetoprim-sulfametoxazol 40 mg şi, respectiv, 200 mg, de două ori pe zi, timp de 14 zile. S-a demonstrat că tratamentul adiţional cu topice oftalmice antibiotice nu aduce beneficii (1, 7). **Prevenţia specifică** prin vaccinare a fost intens evaluată pentru controlul trahomului şi al BTS. Studiile pe animale de experienţă şi cele populaţionale au demonstrat apariţia imunităţii postvaccinale specifice de serotip, sugerând că dezvoltarea unui vaccin cu largă utilizare este realizabilă (23, 24).

Combaterea

Constă în efectuarea anchetei epidemiologice, depistarea diferitelor forme ale infecţiei, urmată de raportarea cazurilor conform legislaţiei; izolarea pacientului presupune aplicarea precauţiilor universale, iar contacţii cazurilor sub tratament se vor supraveghea, până la finalizarea acestuia; decontaminarea, sub diferite forme, este utilă (7).

Bibliografie

1. *** *Guidelines for the management of sexually transmited infections*; OMS, 2001, 1-14.
2. *** *Sexually transmitted disease surveillance 1999*. Supplement. Annual report 1999; Division of STD Prevention, CDC, Atlanta, 2000, 1-14.
3. *** *Sexually transmitted disease*; Fact Sheets N 110, OMS, 1996, 1-3.
4. *** *Women and sexually transmitted infections*; Fact. Sheets N 24, OMS, 2000, 1-2.
5. Alexander E.R., Harrison H.R.: *Chlamydial* infections. În: *Bacterial Infections of Humans – Epidemiology and Control*; Evans A.S., Brachman P.S. (coord.), ediţia a II-a, Plenum Publishing Corporation, New-York şi Londra, 1991, 179-206.
6. Cates W.jr., Wasserheit J.N.: Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae; *Am. J. Obstetr. Gynecol.*, 1991, 164, 1771-1781.
7. Chin J.: *Chlamydial* infections. În: *Control of communicable diseases – Manual*; Chin J. (coord.), ediţia a XVII-a, American Public Health Association, 2000, 97-100.
8. Fox K.K., Cohen M.S.: Gonococcal and chlamydial urethritis. În: *Infectious diseases*; Armstrong D.A., Cohen J. (coord.), Ed. Mosby, 1999, secţ. 2, cap. 63, 1-9.
9. Halberstaedter L., von Prowazek S.: Uber chlamidozoenbefunde bei blennorrhoea neonatorum non gonorrhoica; *Klin. Wochenschr.*, 1909, 46, 1839-1840.
10. Jones R.B., Batteiger B.E.: *Chlamydia trachomatis*. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell, Douglas and Bennett (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1986-2001.
11. Lauhio A., Leirisalo-Repo M., Lahdevirta J. *et al.*: Double-blind, placebo-controled study of three-month lymecycline course in reactive arthritis with special referince to *Chlamydia* arthritis; *Arthritis Rheum.*, 1991, 34, 6-14.
12. McGregor J.A., French J.I.: *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy; *Am. J. Obstr. Gynecol.*, 1991, 164, 1782-1789.
13. O'Farrell N., Hoosen A.A., Coetze K.D., van den Ende J.: Genital ulcer disease; Accuracy of clinical diagnosis and strategies to improve control in Durban, South Africa; *Genitourin Med.*, 1994, 70, 7-11.
14. Peter J.B.: *Chlamydia trachomatis*, în *Use and interpretation of laboratory tests in infectious diseases*; Peter J.B.(coord.)., ediţia a V-a, Santa Monica Specialty Laboratories, 1998, 45-47.
15. Ryan G.M., Abdella T.N., McNeely S.G. *et al.*: *Chalmydia trachomatis* infection in pregnancy and effect of treatment on outcome; *Am. J. Obstr. Gynecol.*, 1990, 162, 34-39.
16. Saikku P.A.: *Chlamydia*. În: *Infectious diseases*; Armstrong D.A., Cohen J. (coord.), Ed. Mosby, 1999, secţ. 8, cap. 25, 1-8.
17. Schachter J.: Chlamydial infections. În: *Infectious Diseases*; ediţia a II-a, Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), WB Saunders Company, 1999, 975-980.
18. Sobel J.D.: Vaginitis, vulvitis and cervicitis. În: *Infectious diseases*; Armstrong D.A., Cohen J. (coord.), Ed. Mosby, 1999, secţ. 2, cap. 52, 1-8.
19. Stenberg K., Mardth P.A.: Genital infection with *Chlamydia trachomatis* in patients with chlamydial conjunctivitis; *Sex. Transm. Dis.*, 1991, 18, 1-4.

20. Voiculescu M.G.: Infecţii cu *Chlamydia trachomatis*. În: *Boli infecţioase*; sub red.: Voiculescu M.G., vol. II., Ed. Medicală Bucureşti, 1990, 834-839.
21. Wang S.P., Grayston J.T.: Microimmunofluorecence antibody responses in *Chlamydia trachomatis* infection, a review. În: *Chlamydial infections*; Mardth P.A., Holmes K.K., Oriel J.D. *et al.* (coord.), Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, 1982, 301-316.
22. Wheeler W.B., Kurachek S.C., Lobas J.B. *et al.*: Acute hypoxemic respiratory failure caused by *Chlamydia trachomatis* and diagnosed by flexible bronchoscopy; *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 471-473.
23. Yang Xi, Brunham R.C.: In pursuit of a human chlamydial vaccine; *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 1999, 12, 47-52.
24. Zhang D., Yang Xi, Berry J. *et al.*: DNA vaccination with the major outer-membrane proetein gene induces acquired immunity to *Chlamydia trachomatis* infection; *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 1035-1040.

Capitolul XIII

Boli determinate de mycoplasme

Monica Sabău

Pneumonia atipică primară

Date generale

Legătura dintre *Mycoplasma pneumoniae* şi pneumonia atipică primară (PAP) la om a fost făcută abia în 1944 de Eaton (2), deşi în medicina veterinară prezenţa microorganismelor „pleuropneumonie-like organism" (PPLO) în unele afecţiuni răspândite la animale era cunoscută de la sfârşitul secolului al XIX-lea. Eaton a reprodus pneumonia la şobolanul de bumbac, prin administrarea intranazală de spută provenită de la bolnavi cu PAP(2). Ulterior, boala a fost reprodusă şi la hamsteri, agentul cauzal al PAP, denumit la acea dată agentul Eaton, a fost pasat pe oul embrionat şi identificat în imunofluorescenţă indirectă (16). Chanock a izolat *Mycoplasma pneumoniae* din sputa bolnavilor cu PAP, stabilind rolul acesteia în patologia umană (5).

Boala este răspândită pe întreg globul, inclusiv în România, exceptând Antarctica, dar, fiind o boală neraportabilă şi evoluând în multe cazuri atipic, morbiditatea reală nu este corect apreciată, rata de incidenţă putând fi mai mare la grupurile cu risc. Anchetele seroepidemiologice dau rezultate mai veridice privind gradul de afectare a populaţiei prin infecţii mycoplasmice (21). Pneumonia apare la 3-10% dintre persoanele infectate cu *M. pneumoniae* şi reprezintă 5-15% din totalul pneumoniilor (7, 15, 18).

Agentul etiologic

Mycoplasma pneumoniae aparţine clasei *Mollicutes*, ordinul *Mycoplasmatales*, familia *Mycoplasmataceae*, genul *Mycoplasma* (10). Se prezintă ca un organism mic (125-150 nm), pleomorf, din cauza lipsei peretelui celular rigid, motiv pentru care este rezistent la penicilină. Trece prin filtre cu pori de 450 nm, creşte pe medii acelulare, cu adaos de colesterol şi extracte de levuri, obţine energia prin fermentarea glucozei şi hidroliza argininei, produce peroxizi, reduce tetrazolium în anaerobioză, absoarbe hematiile de cobai.

Genomul *M. pneumoniae* este constituit din 800-850 perechi kb, posedă ARN ribozomal (3, 26), conţine proteine specifice, dintre care două sunt adezine, proteina P_1 este implicată în penetrarea mucusului, în aderarea la epiteliul respirator cu endocitare parţială, ciliostoză şi cilionecroză (4, 22). Mycoplasmele sunt distruse la 50^0C în 7-10 minute, nu rezistă la uscăciune, la acţiunea razelor ultraviolete şi a decontaminanţilor utilizaţi uzual şi sunt sensibile la tetraciclină şi eritromicină.

Mycoplasma pneumoniae dezvoltă mai multe tipuri de anticorpi: fixatori de complement, anticorpi specifici IgM, IgG, IgA, inclusiv autoanticorpi. Răspunsul generat de anticorpi este însă mai slab, din cauza lipsei antigenelor localizate în peretele celular. Genomul mic şi lipsa peretelui celular permit un contact strâns cu celula gazdă, de unde şi apariţia de autoanticorpi. Detectarea anticorpilor este utilă în stabilirea diagnosticului şi se presupune asocierea lor cu rezistenţa la infecţie. Mecanismul de instalare a imunităţii post boală nu este complet elucidat. Imunitatea mediată celular se poate evidenţia prin tehnici de stimulare a limfocitelor, inhibare a migrării leucocitelor sau prin teste cutanate.

Procesul epidemiologic

Sursele de agenţi patogeni sunt umane, reprezentate de *bolnavii* cu pneumonii mycoplasmice sau persoanele cu infecţii inaparente, eliminarea *M. pneumoniae* durând, în medie, 10 zile şi efectuându-se prin secreţia nazofaringiană. Sunt, de asemenea, suspectaţi ca fiind surse *purtătorii sănătoşi* al căror rol nu este însă complet elucidat (11).

Modurile şi căile de transmitere. *Modul direct* se realizează prin picăturile septice. Infecţia experimentală

pe hamsteri şi şoareci a demonstrat că particulele septice mici (2-3 μm) induc pneumonii extinse, comparativ cu aerosolii cu dimensiuni de peste 8 μm care rămân cantonaţi la nivelul căilor respiratorii superioare, producând infecţii la acest nivel (28). Contagiozitatea este mare, mai ales în condiţii igienico-sanitare deficitare din colectivităţi de copii închise, unde se realizează un contact interuman strâns, îmbolnăvirea afectând până la 70-80% din efectiv. Durata contagiozităţii este de 10-12 zile, dar *M. pneumoniae* poate să persiste în produsele patologice până la 4 săptămâni (11). *Modul indirect* se realizează prin rufărie, prosoape, batiste contaminate, nucleosolii septici provenind de la surse.

Receptivitatea este generală, mai receptivi fiind adolescenţii şi adulţii tineri (6, 9). Sunt afectate ambele sexe, până la vârsta de 30 ani s-a remarcat totuşi o uşoară supramorbiditate masculină (15). Hiperreactivitatea bronşică care poate apărea sau care se poate agrava după infecţia cu *M. pneumoniae* poate destabiliza o afecţiune bronşică preexistentă, evoluţia gravă a infecţiei fiind frecventă în asemenea situaţii. Hiperreactivitatea bronşică, de natură mycoplasmică, poate, de asemenea, să fie întreţinută de fumat sau unele alergene, factori de risc găsiţi la aproximativ 60% dintre pacienţii cu pneumonii mycoplasmice (15).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Infecţia cu *M. pneumoniae* are o răspândire universală, evoluând sporadic, endemic şi epidemic. Manifestarea *endemică* este prezentă mai ales în colectivităţi de copii şi adolescenţi (creşe, internate, şcoli) unde rata de infecţie depăşeşte 50%, aglomeraţiile, lipsa de ventilaţie, sanitaţia precară contribuind la extinderea bolii. Evoluţia *epidemică* cu extensivitate variată a fost semnalată în colectivităţi mari (cazărmi) (7). În acest sens sunt menţionate epidemiile apărute la militarii din SUA, Europa, America de Sud (9, 24). Epidemii de pneumonii mycoplasmice au fost notate şi în unităţi spitaliceşti (18). S-au descris de asemenea, destul de frecvent, focare epidemice familiale. Extinderea infecţiei în familie este mult mai lentă decât în alte infecţii respiratorii acute, intervalul de infecţie caz-caz poate dura peste 3 săptămâni până când aceasta cuprinde toţi membrii familiei (11). Durata epidemiei este de 1-2 ani. Îmbolnăvirile au caracter sezonier, sunt mai frecvente iarna şi primăvara în aglomeraţiile create în colectivităţi, factorii de microclimat fiind consideraţi *factori dinamizatori* ai procesului epidemiologic.

Semne clinice de recunoaştere

Mycoplasmele produc o gamă variată de afecţiuni respiratorii, de la infecţii subclinice sau minore, până la manifestarea specifică – pneumonia. *Incubaţia* este în medie de 12 zile (7-21 zile), pneumonia mycoplasmică are un debut insidios, asemănător unei infecţii acute respiratorii: cefalee, stare generală alterată, febră, eventual frisoane moderate, catar nazal, dureri musculare şi toracice. Tusea, iniţial neproductivă, poate deveni mucoasă sau cu striuri sangvinolente. Simptomele clinice respiratorii, nu prea marcate, contrastează cu intensitatea modificărilor radiologice (pneumonie interstiţială) care pot persista 4-6 săptămâni.

Spectrul clinic al pneumoniei mycoplasmice variază de la infecţii asimptomatice la pneumonii severe, care se pot complica cu bronşite necrozante, bronşiolite obliterante, abcese pulmonare, detresă respiratorie (7, 15). În asemenea afecţiuni, letalitatea poate fi de 3-5% (23, 24) şi sunt semnalate şi complicaţii extrapulmonare: meningite, meningoencefalite, encefalite, ataxie cerebeloasă, sindromul Guillain-Barré, pericardite, sindromul Stevens-Johnsen, eritem nodos, anemie hemolitică. Aceste complicaţii sunt puţin frecvente, spre exemplu cele nervoase apar sub 1/1000.

Pneumonia mycoplasmică cauzează 1/3-2/3 din pneumoniile apărute la adolescenţii şi adulţii tineri, vârful de incidenţă se înregistrează la adolescenţi cu o rată anuală de $2\text{-}5^{0}/_{0000}$ (6, 15, 18).

Produsele patologice prin care se excretă agentul patogen şi care sunt folosite pentru diagnosticul etiologic sunt: exsudatul faringian, sputa, lichidul pleural, LCR. Diagnosticul se bazează pe: evidenţierea microorganismului prin coloraţia imunofluorescentă directă; cultivarea pe medii care asigură exigenţele nutritive cerute de microorganism, dezvoltarea fiind lentă (3-10 zile), coloniile au dimensiuni foarte mici şi aspect de „ou prăjit"; inhibarea creşterii *M. pneumoniae* prin antiseruri specifice; detectarea anticorpilor de tip IgM şi IgG (ELISA, HAP) şi amplificarea segmentelor genomice prin PCR, folosind un set de primeri din regiunea 169 a ARNr. Detectarea genomului viral este posibilă din spută şi LCR (13, 14, 15, 19, 20, 23).

Prevenţia

Prevenţia generală include supravegherea epidemiologică a copiilor şi adolescenţilor din colectivităţi cu efective mari, respectarea unui comportament igienic adecvat în condiţii de risc, igienizarea camerelor de locuit, spălarea corectă a mâinilor, utilizarea prosoapelor de unică folosinţă. În anumite circumstanţe epidemiologice (focare familiale), cu avizul specialiştilor, se poate face *prevenţia specială*, prin administrare de antibiotice la contacţii cu risc major. *Prevenţia specifică.* Încercări de obţinere ale unor *vaccinuri cu mycolplasme omorâte* sau *vii atenuate* au existat încă din anii 1970 (17, 27), ulterior fiind notate şi primele rezultate privind experimentarea lor pe voluntari (1). Astfel s-a demonstrat că nivelul protectiv al anticorpilor induşi postvaccinal este insuficient, ceea ce a făcut inoperantă introducerea unei strategii de vaccinare pentru grupurile cu risc sau pentru populaţia generală. Mai recent, atenţia s-a îndreptat spre obţinerea de vaccinuri din unele componente purificate ale *M. pneumoniae*, în particular proteina P_1, sau spre vaccinuri care conţin mixturi de extracte proteice, inclusiv proteina P_1. Experimentul pe cimpanzei a demonstrat că un asemenea vaccin induce imunitate protectivă faţă de infecţie (2, 18, 22).

Combaterea

Ancheta epidemiologică, mai ales în focarele epidemice din unităţi cu risc, furnizează informaţiile necesare pentru instituirea prestaţiilor de combatere. Diagnosticul şi spitalizarea pacienţilor cu forme severe sau complicate, decontaminarea curentă vizând obiectele, rufăria, vesela bolnavului, ventilaţia încăperii sau decontaminarea aerului, respectarea măsurilor de igienă se înscriu între acţiunile prin care se poate limita extinderea focarului epidemic. Transmiterea este

realizată, preponderent, prin aerul contaminat, dificil de influențat, iar neutralizarea surselor de agenți patogeni este doar parțial realizabilă, din cauza formelor atipice de boală și a existenței purtătorilor sănătoși de *M. pneumoniae*.

Bibliografie

1. Barile M.F.: Immunization against *Mycoplasma pneumoniae* disease; *A review. Isr. J. Med. Sci.*, 1984, 20, 912-922.
2. Barile M.F., Grabowski M.W., Kapatais-Zoumbois K. *et al.*: Protection of immunized and previously infected chimpanzees challenged with *Mycoplasma pneumoniae*; *Vaccine*, 1994, 12, 707-716.
3. Bove J.M.: Molecular features of mollicutes; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, S10.
4. Buiuc D.T.: Procesul infecțios. Factori de patogenitate ai bacteriilor; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, București, 1994, 39, 205-215.
5. Chanock R.M., Fox H.H., James W.D. *et al.*: Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infection in military recruits; *Ann N. Y. Acad. Sci.*, 1967, 134, 484-496.
6. Chan E.D., Welsh C.H.: Fulminant *Mycoplasma pneumoniae*; *West J. Med.*, 1995, 162, 45-64.
7. Chang F.Y., Yu V.L.: Acute pneumonia. În: *Clinical infectious disease. A practical approach*; Root R.K.; Oxford University Press, 1999, 529-538.
8. Eaton M.D., Meikeljohn G., Van Herick W.: Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: a filterable agent transmissible to catton rats, hamsters an chick embryos; *J. Exp. Med.*, 1944, 79, 649-668.
9. Evans A.S.: Serologic studies of acute respiratory infectious in military personnel; *Yale J. Biol. Med.*, 1975, 48, 201-209.
10. Freundt E.A., Edward D.G.: Classification and toxonomy. În: *Mycoplasmas*; Barile M.F., Razin S.; Academic Press New York, 1979, 1-41.
11. Foy H.M.: *Mycoplasma pneumoniae*. În: *Bacterial infectious of humans. Epidemiolgy and control*; Evans A.S., Brachman P. (coord.); Plenum Medical Book Co., New York, 1998, 395-406.
12. Foy H.M.: Infectious caused by *Mycolasma pneumoniae* and possible carrier state in different population of patients; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, suppl. I, S37.
13. Van Kuppeveld F.J., Johansson K.E., Galama J.M. *et al.*: 16S rRNA based polymerase chain reaction compared with culture and serological methods for diagnosis of *Mycolasma pneumoniae* infection; *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1994, 13, 401-410.
14. Leng Z., Kenny G.E., Robert M.C. *et al.*: Evaluation of the detection limits of PCR for identification of *Mycolasma pneumoniae* in clinical samples; *Moll. Cell Probes*, 1994, 8, 125-132.
15. Lesbore V., Azarian R., Gognadoux F. *et al.*: Pneumopathie à *Mycolasma pneumoniae*; *Presse Méd.*, 1999, 28, 59-66.
16. Liu C., Eaton M.D., Heyl J.T.: Studies on primary atypical pneumonia. Observation concerning the development and immunological characteristics of antibody in patiens; *J. Exp. Med.*, 1959, 109, 545-556.
17. Magabgab W.J.: Protective efficacy of killed *Mycolasma pneumoniae* vaccine measured in large-scale studies on military population; *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1973, 108, 899-908.
18. Mufson M.A.: *Mycolasma pneumoniae*. În: *Infectious Diseases*; Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow M.R. (coord.); Saunders Co., Philadelphia, 1998, 597-601.
19. Maczynska B., Stankiewicz M.: Detection of *Mycoplasma pneumoniae* antibodies in patients with respiratory tract infection; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6 (Suppl.1), 55.
20. Radu I., Vizitiu O., Bădescu D. *et al.*: Valoara reacției de imunofluorescență pentru studiul dezvoltării mycoplasmelor; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 1995, 40, 159-162.
21. Rusu R., Tănase M., Teleguță M. *et al.*: Investigații privind etiologia unor pneumonii atipice la adult; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, București, 1994, 39, 31-34.
22. Su C.J., Tryon V.V, Baseman J.B.: Cloning and sequence analysis of cytadhesin PI gene from *Mycolasma pneumoniae; Infect. Immun.*, 1987, 55, 3203-3209.
23. Tjhie J.H., van Kuppeveld F.J., Roosendaal R. *et al.*: Direct PCR enables detection of *Mycolasma pneumoniae* in patients with respiratory tract infections; *J. Clin. Microbiol.*, 1994, 32, 11-22.
24. Van der Veen J., Van Nunen M.C.: Role of *Mycolasma pneumoniae* in acute respiratory disease in military population; *Am. J. Hyg.*, 1963, 78, 293-301.
25. Voiculescu M.: Pneumonia cu *Mycolasma pneumoniae* și infecții cu alte specii de mycoplasme. În: *Boli infecțioase*; Ed. Medicală, București, 1990, 277-285.
26. Wenzel R., Herrmann R.: Cloning of the complete *Mycolasma pneumoniae* genome; *Nucleic Acids Res.*, 1989, 17, 7029-7031.
27. Wenzel R.P., Craven R.B., Davies J.A. *et al.*: Field trial of an inactivated *Mycolasma pneumoniae* vaccine efficacy; *J. Infect. Dis.*, 1976, 134, 571-576.
28. Wubbel L., Jafri H.S., Olsen K. *et al.*: *Mycolasma pneumoniae*. Pneumonia in a mouse model; *J. Infect. Dis.*, 1998, 178, 1526-1529.

Alte infecţii cu mycoplasme

Date generale

Mycoplasmele au fost identificate la sfârşitul secolului al XIX-lea, când un asemenea microorganism, denumit astăzi *Mycoplasma mycoides*, a fost izolat de Nocard şi Roux de la bovine cu pleuropneumonie. Ulterior, mycoplasmele au fost recunoscute ca patogene şi pentru alte specii de animale fiind denumite „pleuropneumoniae – like organisms" (PPLO). Prima mycoplasmă cu rol dovedit în patologia umană a fost *Mycoplasma hominis*, izolată din abcese ale glandelor lui Bartholin (4). La om au fost identificate 13 din cele 98 specii de mycoplasme cunoscute astăzi, mai importante fiind *Mycoplasma pneumoniae, hominis, genitalium, fermentas şi penetrans*, şi o singură specie de *Ureaplasma, U. urealyticum*, din cele şase cunoscute (2).

Mycoplasmele colonizează în mod natural, încă de la naştere, tractusul genito-urinar şi orofaringele, la aproximativ 15% dintre copiii de ambele sexe. Mycoplasmele au putut fi izolate din nas şi faringe şi la aproximativ 1/3 dintre fetiţele nou-născute, de la nivelul organelor genitale (9, 18). Colonizarea neonatală nu este de durată, recolonizarea având loc la pubertate, în 5-22% din cazuri cu *U. urealyticum* şi în 8-10% cu *M. hominis*, frecvenţa mycoplasmelor crescând simţitor o dată cu activitatea sexuală (6). Tehnica PCR a permis ca în 20-27% dintre cazurile cu uretrite negonococice să fie identificat *M. genitalium*, izolarea fiind mai frecventă la homosexuali şi eterosexuali cu parteneri multipli (16). Cu toate că infecţiile genitale cu *M. hominis*, dar mai ales cu *U. urealyticum*, au fost incriminate în inducerea infertilităţii masculine, germenul fiind izolat din probele de biopsie testiculară ale bărbaţilor infertili, rolul lor în infertilitate este controversat. Se suspectează că *U. urealyticum* ar putea altera spermatogeneza şi mobilitatea spermatozoizilor. *In vitro*, pe culturi celulare (amniotice umane), s-a demonstrat că mycoplasmele produc modificări cromozomiale în celulele infectate. Pentru extrapolarea acestor rezultate la om sunt necesare studii epidemiologice prospective. *Mycoplasma hominis* joacă rol de germen oportunist, cauzând infecţii ale sistemului nervos central, articulare şi septicemii (15, 18). La parturiente, prezenţa mycoplasmelor la nivelul cervixului a fost asociată cu febra *post-partum*, endometrite, *M. hominis* şi *U. urealyticum* fiind izolate în hemoculturi de la aproximativ 10% din femeile cu sindrom febril *post-partum* sau *post-abortum* (13).

Agentul etiologic

Mycoplasmele sunt cele mai mici procariote reproductive (0,3-0,8 µm în diametru), nu deţin perete celular rigid, trec prin filtre cu pori de 450 µm, fiind astfel comparabile cu chlamidiile şi virusurile, de care diferă prin faptul că deţin atât ARN, cât şi ADN, şi cresc pe medii acelulare (1, 4). Genomul mycoplasmelor şi ureaplasmelor este un ADN dublu catenar cu 700 perechi kb, conţine cantităţi mici de guanină şi citozină, având astfel capacităţi reduse de a codifica proteine (14). Mycoplasmele au exigenţe nutritive, cresc pe medii cu colesterină, lecitină, respectiv diverse proteine existente în lichide organice sau în drojdia de bere. Dezvoltă colonii mici care se aseamănă cu „oul prăjit", creşterea fiind inhibată de anticorpii specifici. Se poate face identificarea directă a coloniilor de mycoplasme de pe mediile de cultură prin imunofluorescenţă, coloraţie cu care se poate evidenţia o mixtură de mycoplasme în aceeaşi cultură. Antigenele diverselor specii de mycoplasme pot fi detectate cu tehnici imunoenzimatice (8). Reacţia de amplificare genică este cea mai sensibilă tehnică, putând face diferenţa între specii, deoarece există deja amorsele ADN specifice pentru *M. pneumoniae, fermentas, genitalium* şi pentru *U. urealyticum* (11). Mycoplasmele sunt sensibile la antibiotice, *M. hominis* la clindamicină; *M. genitalium* la tetraciclină; *U. urealyticum* la chinolone. Sunt distruse de decontaminanţii uzuali în concentraţiile folosite în mod obişnuit. Sensibilitatea la diverşi agenţi fizici este cauzată de lipsa peretelui celular.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de *bolnavi*, de *purtători sănătoşi şi cei preinfecţioşi*. Bolnavii sunt contagioşi în perioada de stare, în funcţie de forma clinică şi gama bolilor induse de mycoplasme. Eliminarea germenilor de către surse se face prin secreţia nazofaringiană, exsudatele inflamatorii, secreţiile uretrale şi genitale, urină, fiind, de asemenea, prezenţi în sânge. *Purtătorii sănătoşi* reprezintă majoritatea surselor, deoarece colonizarea cu mycoplasme începe încă la naştere, de la mama contaminată (9). Colonizarea este mai frecventă la fetiţe, procentul de izolare a germenilor de la nivelul organelor genitale fiind inferior la băieţi (5, 9, 18). Ponderea persoanelor purtătoare de mycoplasme scade, treptat, după naştere, iar recolonizarea are loc la pubertate cu *U. urealyticum* şi cu *M. hominis* şi, ulterior, în timpul perioadei active sexual. La femei fără contact sexual, frecvenţa mycoplasmelor este mică, la cele cu relaţii sexuale cu un partener, infecţia se înregistrează la aproximativ 35%, iar la femeile cu parteneri multipli, ponderea infecţiei ajunge la 75-80% (17).

Modurile şi căile de transmitere. *Modul direct* se realizează sexual şi perinatal. Actul sexual favorizează transmiterea infecţiei mycoplasmice de la persoane bolnave sau de la purtători din cauza microtraumatismelor epiteliului vaginal şi cervical sau ca urmare a creşterii pH vaginal, consecutivă tamponării acidităţii secreţiilor vaginale de către spermă. Perinatal, copiii se contaminează în timpul travaliului când vin direct în contact cu produsele patologice ale mamei. În anumite circumstanţe epidemiologice, mycoplasmele se pot transmite şi prin *modul indirect*, situaţie în care pot fi vehiculate prin aer, obiecte (instrumentar medical, lenjerie), mâini contaminate.

Receptivitatea este generală, imunosupresia, mai ales cea indusă de HIV, favorizează infecţiile cu

M. fermentans şi *M. penetrans* (3, 11). La gazdele imunocompromise, infecţiile sunt determinate de mycoplasmele şi ureaplasmele din microbiota genitală, care pot produce abcese tegumentare, septicemii, ulcere cutanate, artrite, cistite cronice (15, 16). *M. penetrans* a fost frecvent asociată cu sarcomul Kaposi (19). Utilizarea contraceptivelor şi deficienţele hormonale influenţează de asemenea receptivitatea pentru infecţiile mycoplasmice genitale. Factorii de mediu social legaţi de calitatea sanitaţiei, de statusul individual, influenţează receptivitatea, iar homosexualii bărbaţi, eterosexualii cu parteneri multipli şi cu acte sexuale neprotejate, toxicomanii care utilizează seringi în comun, copiii născuţi din mame cu infecţie constituie grupuri cu risc major.

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Infecţiile mycoplasmice au o răspândire largă, cu incidenţe extrem de variate în funcţie de manifestarea clinică pe care o produc, evoluând *sporadic*, iar *endemicitatea* este întreţinută de purtătorii sănătoşi. Perpetuarea infecţiei este asigurată şi de deficienţele sanitare, înregistrându-se astfel ponderi ridicate ale infecţiilor mycoplasmice în unităţi spitaliceşti unde nu se respectă măsurile de igienă, decontaminarea suprafeţelor şi sterilizarea instrumentarului.

Semne clinice de recunoaştere

Paleta bolilor cauzate de mycoplasme şi ureaplasme este foarte largă: infecţii ale căilor respiratorii superioare şi inferioare; vaginite nespecifice; boli inflamatorii pelviene – salpingite; uretrite; sindrom febril *post-abortum*, endometrite *post-partum*; pielonefrite acute; abcese pulmonare; ulcere cutanate; septicemii (4, 12, 13, 14, 15, 16) (Tabelul I).

Prevenţia

Prevenţia generală constă în supravegherea epidemiologică a grupurilor cu risc (copii născuţi din mame cu infecţii cauzate de mycoplasme, imunosupresaţi, homosexuali, toxicomani şi a unor unităţi sanitare: secţii de obstetrică, nou-născuţi, ginecologie, pediatrie). Respectarea măsurilor de igienă, decontaminarea suprafeţelor, sterilizarea instrumentarului medical, folosirea seringilor şi mănuşilor de unică utilizare, abordarea instrumentară aseptică a căilor urinare; asistenţa corectă la naştere sunt prestaţii care pot limita sau anihila infecţiile mycoplasmice nosocomiale. Măsurile de protecţie individuală sunt identice cu cele necesare de luat pentru prevenţia bolilor cu transmitere sexuală. Protecţia mecanică prin folosirea prezervativului este doar o măsură preventivă temporară, în sensul că întârzie colonizarea tractusului genital cu mycoplasme (9). *Prevenţia specială.* Cu toate că mycoplasmele şi ureaplasmele sunt sensibile la antibiotice, utilizarea lor, preventional, nu şi-a dovedit eficienţa. *Prevenţia specifică.* Nu este disponibil un vaccin pentru prevenirea infecţiilor mycoplasmice.

Combaterea

În focarul de boală se realizează ancheta epidemiologică, depistarea, raportarea, izolarea şi tratamentul bolnavilor cu antibiotice, supravegherea contacţilor. Combaterea în infecţiile mycoplasmice nosocomiale se axează pe aceleaşi măsuri care se instituie în cazul oricărei infecţii de acest tip.

Tabelul I

Spectrul clinic al infecţiilor produse de mycoplasme (după Cummings – 4)

Specia	Situsuri principale de colonizare	Afecţiuni asociate
Ureaplasma urelyticum	Tractul genital	Uretrite negonococice, infertilitate, tulburări de reproducere
Mycoplasma hominis	Tractul genital şi orofaringe	Infecţii pelviene, febră *post-partum*
M. genitalium	Tractul genital	Uretrite negonococice
M. fermentas	Tractul genital (posibil orofaringe)	~
M. pneumoniae	Tractul respirator, orofaringe	Infecţii ale căilor respiratorii superioare şi inferioare
M. salivarium	Orofaringe	~
M. orale	Orofaringe	~
M. bucale	Orofaringe	~
M. faucium	Orofaringe	~
M. lipophilum	Orofaringe	~
M. primatum	Tractul genital (rar)	~
M. laidlawii	Căile respiratorii (rar)	~
M. pirum	Necunoscut	Posibilă asociere cu infecţia HIV
M. penetrans	Tractul urogenital	Posibilă asociere cu infecţia HIV

Bibliografie

1. Bădescu D.: Identificarea mycoplasmelor şi ureaplasmelor. În: *Tratat de microbiologie clinică*; sub red.: Buiuc D., Neguţ M.; Ed. Medicală Bucureşti, 1998, 904-910.
2. *Bergey's Mannual of Determinative Bacteriology*; ediţia a IX-a, Holt J.G., Wiliams and Wilkins, Baltimore, 1993, 712-715.
3. Chirguin K.D., Cummings M.C., DeMeo L.R. *et al.*: Identification of mycoplasmas in urine from patients infected with HIV; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, Suppl.1, S264.
4. Cummings M.C., McCarmack W.M.: *Mycoplasmas and Ureaplasmas*. În: *Infectious diseases*; Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow M.R.; Saunders Co, Philadelphia, 1998, 1990-1995.
5. Foy H.M., Kenny G.E., Levinsohn F.M. *et al.*: Acquisition of *Mycoplasma* and T-strains during infancy; *J. Infect. Dis.*, 1970, 121, 579-584.
6. Hammerschlag M.R., Alpert S., Rosner I. *et al.*: Microbiology of vagina in children. Normal and potential pathogenic organisms; *Pediatrics*, 1978, 62, 57-64.
7. Heggie A.D., Jacobs M.R., Butler V.T. *et al.*: Frequency and simplificance of isolation of *Mycoplasma urealyticum* and *Mycoplasma* hominis from cerebro spinal fluid and tracheal aspirate specimens from low birth weight infants; *J. Pediatr.*, 1994, 124, 956-963.
8. Kotani H., Huang K.J., McGarrity G.J.: New method of identification and serodiagnosis for genital mycoplasmas by immunobinding assays; *Pediatr. Infect. Dis.*, 1986, 5, Suppl.1, S349.
9. Klein J.O., Bukland D., Finland M.: Colonization of newborn infants by mycoplasmas; *N. Engl. J. Med.*, 1969, 280, 1025-1031.
10. Knausz M., Nanicov.V.: Meningoencephalitis in a newborn caused by maternal *Mycoplasma hominis*; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6 (Suppl. 1), 196-199.
11. Montagnier L., Blanchard A.: Mycoplasmas as cofactor in infection due to HIV; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17 (Suppl. I), S309.
12. Nanicov V.: *Mycoplasma hominis* antibodies in lower respiratory tract infection; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6 (Suppl. 1), 211-216.
13. Plummer D.C., Garland S.M., Gilbert G.L.: Becteriemia and pelvic infection in women du to *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis*; *Med. J. Aust.*, 1987, 146, 135-141.
14. Razin S.: Molecular biology and genetics of mycoplasmas; *Microbiol. Rev.*, 1985, 49, 419-426.
15. Sandstedt K.: Chondrocyte prodused proinflammatory cytokines contribute to *Mycoplasma* induced arthrithis in immunodeficient host; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6 (Suppl. 1), 115-116.
16. Taylor-Robinson D., Gilroy C.B., Hay P.E.: Occurrence of *Mycoplasma hominis* in different populations and its clinical significance; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, (Suppl. I), S66.
17. Turculeţ L., Bari M., Bălaşa L. *et al.*: Rolul infecţiei cu mycoplasme în infertilitatea cuplului; *Med. Modernă*, 1999, 6, 129-130.
18. Valencia G.B., Banzon F., Cummings M.C.: *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in neonates with suspected infection; *Pediatr. Infect. Dis.*, 1993, 12, 571-578.
19. Wang R.Y., Shih J.W., Weiss S.H. *et al.*: *Mycoplasma penetrans* infection in male homosexuals with AIDS: High seroprevalence and association with Kaposi's sarcoma; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, 724-732.

Capitolul XIV

Boli determinate de rickettsii

Tifosul exantematic

Aurel Ivan

Date generale

Tifosul exantematic (TE), tifosul epidemic, de păduche, european, istoric al lumii vechi, este o maladie specifică omului, care a fost semnalată din cele mai vechi timpuri, producând de-a lungul vremurilor manifestări epidemice şi pandemice, însoţind, îndeosebi, cataclismele sociale şi naturale (37, 39, 45). Denumirea de tifos derivă din greaca veche: tyθos = „febră cu stupoare" (cu stare tifică).

Deşi cunoscut din Antichitate, TE a fost descris în 1546 de H. Fracastorius. Cober, în 1685, menţionează rolul păduchelui uman, ca sursă şi cale de transmitere a agentului cauzal, fapt confirmat de Ch. Nicolle, în 1909, la Tunis (27, 45). Sauvage, în 1715, a menţionat denumirea de TE folosită şi de von Hildenbrand, din Viena, în descrierea amplă, clinică şi epidemiologică a bolii, iar Gerhard, în 1836, o separa de febra tifoidă (34). În 1906-1910, Ricketts şi Wilder în Mexic, în 1914, von Prowazek şi Ed. Sergent efectuează

experimente pentru a dovedi etiologia TE, pentru ca, în 1916, Da-Rocha Lima să izoleze agentul etiologic din intestinul de păduche, propunând ca acesta să fie denumit *Rickettsia prowazekii* în memoria lui Ricketts şi von Prowazek, decedaţi în timpul cercetărilor de laborator. În 1901, Weil şi Felix elaborează tehnicile serologice care le poartă numele (9, 11, 37), pentru ca la scurt timp să fie realizate primele vaccinuri de Weigl, Cocs şi Castaneda, şi în 1943, Clavero şi Perez (22, 39). Deşi imunitatea postinfecţie şi după vaccinare este eficientă, s-au descris cazuri de tifos repetat la aceeaşi persoană, studiate de numeroşi cercetători, inclusiv din România. Primele semnalări de TE repetat la foşti bolnavi au fost prezentate de Brille, în 1910, la New York şi Zinsser, în 1934, cel din urmă menţionând posibilitatea existenţei purtătorilor cronici, foşti bolnavi (4, 44). Pentru contribuţia lor deosebită la clarificarea diverselor aspecte ale acestei forme de TE, după 1935, acesta s-a cunoscut sub denumirea de TE repetat sau maladia Brill-Zinsser (4, 7, 20, 26, 34, 44).

În România, în trecut, şi îndeosebi cu ocazia celor două războaie mondiale, s-a semnalat o morbiditate şi mortalitate ridicate prin TE. Astfel, de exemplu, în iarna 1917 şi primăvara 1918, în Moldova s-au înregistrat peste 750.000 de cazuri cu 125.000 decese. La finele celui de al doilea Război Mondial, numai în Moldova, s-au menţionat peste 80.000 de cazuri, cu aproximativ 3.500 decese (6, 10, 37). Dezinsecţia, educaţia pentru sănătate, ameliorarea condiţiilor socioeconomice şi apariţia antibioticelor au redus morbiditatea de la 140,1$^0/_{0000}$ la 5,4, după 1949. În anii care au urmat, TE a devenit sporadic şi, treptat, a fost înlocuit cu rare cazuri de TE repetat prin recădere, la purtătorii cronici, provenind dintre foştii bolnavi din perioada epidemică (6, 19, 37, 39). În România, TE a fost cercetat, sub toate aspectele sale, de către I. Cantacuzino, D. Danielopolu, D. Combiescu, C. Ionescu-Mihăeşti, M. Ciucă, I. Bălteanu, N. Constantinescu ş.a.

Tifosul exantematic continuă să fie o problemă importantă de sănătate populaţională, îndeosebi în unele ţări din Africa, fiind însă prezent, cu intensitate mai redusă, şi în Asia şi America Centrală şi de Sud (11, 13, 29, 45, 47, 48, 49). Deteriorarea condiţiilor socioeconomice, în anumite teritorii, de pe toate continentele, poate favoriza reemergenţa TE (2, 24, 32, 33, 36, 45).

Agentul etiologic

Tifosul exantematic este cauzat de *Rickettsia prowazekii*, care aparţine familiei *Rickettiaceae*, genul *Rickettsia*. La microscop, *R. prowazekii* apare ca un mic cocobacil, Gram negativ, situat strict intracelular şi care se colorează bine prin tehnica Giemsa; cultivă numai pe culturi celulare, ouă embrionate, plămân de şoarece şi intestin de păduche (12, 18, 40). *R. prowazekii* prezintă un antigen solubil de grup şi unul corpuscular, format dintr-o componentă termolabilă specifică pentru *R. prowazekii* şi una termostabilă, comună pentru *R. prowazekii* şi *R. mooseri*. În 1934, Castaneda a evidenţiat faptul că *R. prowazekii* are în structura sa un polizaharid comun cu antigenul somatic al *Proteus*-ului $0X_{19}$, folosit în reacţia Weil-Felix pentru cercetarea serului bolnavilor şi convalescenţilor (21, 28, 37). *R. prowazekii* are o rezistenţă scăzută în mediul ambiental, fiind distrusă de radiaţiile solare şi sub acţiunea decontaminanţilor chimici uzuali. În corpul păduchelui, în dejectele acestuia sau pe haine şi lenjerie, la temperaturi scăzute şi în condiţii de umiditate, *R. prowazekii* poate supravieţui luni de zile. De asemenea, poate rezista 30-40 de zile la temperatura camerei, 200-300 de zile la +4°C şi ani de zile la –70°C (12, 34, 37). După pătrunderea în organismul omului, urmare a înţepăturii păduchelui, însoţită de prurit, care impune gratajul cu unghiile sau la nivel conjunctival, şi posibil prin inhalare de aerosoli septici sau contaminarea unor leziuni preexistente, *R. prowazekii* se multiplică în sânge şi în celulele endoteliale, în special din piele, sistemul nervos central, miocard, muşchii scheletici, plămâni şi rinichi. Urmare a acestui fenomen, se dezvoltă o vascularită generalizată care se află la originea simptomatologiei şi a evoluţiei, uneori, severe a TE (11, 18, 34).

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de omul bolnav, cu forme tipice sau atipice de boală, contagios pentru păduchele de corp (*Pediculus humanus corporis*), în perioada de stare şi în primele 2-3 zile, uneori chiar 7-15 zile, de apirexie. *Omul purtător preinfecţios* prezintă *R. prowazekii* în sânge, în ultimele 2-3 zile ale incubaţiei, iar *purtătorul sănătos* poate fi sursă, dar cu un rol limitat. *Omul purtător fost bolnav* poate fi sursă pentru păduche pe o durată variabilă, de 1-15 zile, însă purtătorul cronic *fost bolnav* se întâlneşte îndeosebi printre oamenii în vârstă, care au fost bolnavi, cu forme tipice, în perioada epidemică de după al doilea Război Mondial. Asemenea surse pot juca un anumit rol în evoluţia endemo-epidemică a TE din unele ţări africane şi chiar din alte zone ale lumii. Rolul purtătorilor cronici, foşti bolnavi, a fost semnalat în 1910 de Brille (4), apoi în 1935, de Zinsser (44) şi în 1955, de Price (31). Izolarea de la veveriţa zburătoare (*Glaucomys volans*), în SUA, în 1975 şi 1981, a unei tulpini de rickettsia, identică serologic cu *R. prowazekii*, a pus în discuţie posibilitatea existenţei şi altor surse de agent patogen pentru TE (3, 15, 35).

Modurile şi căile de transmitere. *R. prowazekii* se transmite numai prin *modul indirect*, cu ocazia prânzului hematofag al păduchelui *Pediculus humanus corporis* şi doar accidental pot interveni *Pediculus capitis* şi *Phtirius pubis*. Păduchele devine *sursă şi cale de transmitere* a *R. prowazekii* când se hrăneşte cu sângele omului – sursă care nu este contagioasă prin contact cu omul receptiv. Riscul infectării păduchelui prin sângele omului este în relaţie directă cu prezenţa rickettsiemiei şi cu intensitatea acesteia. Păduchele devine sursă pentru om la 6-8 zile după prânzul infectant, timp în care rickettsiile se multiplică în celulele endoteliale ale intestinului acestuia, din care, prin distrugerea lor, ajung în lumenul intestinal, iar păduchele elimină, sub formă de diaree, cantităţi mari de agent patogen şi va muri după aproximativ 21 de zile. În cazul unei infecţii reduse a păduchelui, supravieţuirea acestuia se poate prelungi până la 3-4 luni de zile. În acest mod, păduchele asigură diseminarea rickettsiilor şi producerea de cazuri sporadice la om, în perioadele interepidemice. Transmiterea *R. prowazekii* prin transfuzii, inhalarea de pulbere septică, contaminarea conjunctivelor sau transplacentar nu prezintă importanţă epidemiologică. Trebuie luat în consideraţie

faptul că păduchele migrează rapid de pe bolnavi şi cadavre spre organisme sănătoase, pentru că preferă temperatura de 25-35°C, depunând zilnic câte 4 ouă pe firele de păr, iar fără sânge moare în 10-15 zile (5, 11, 18, 25).

Receptivitatea populaţională este generală, imunitatea naturală nu există, iar cea câştigată postinfecţie este protectivă, cu intensităţi variabile, în raport cu forma clinică şi durata de timp scursă de la debutul bolii sau de la vaccinare. Reîmbolnăvirile sunt posibile după pierderea imunităţii şi intervenţia păduchelui infectat („tifos repetat prin reinfecţie") sau prin „activarea" rickettsiilor la purtătorii cronici foşti bolnavi („tifos repetat prin recădere": boala Brille-Zinsser), în absenţa păduchelui-sursă (41, 42, 45). TE de reîmbolnăvire este dependent de antecedentele clinico-epidemiologice şi de prezenţa sau absenţa păduchelui, ca şi de intervenţia unor factori naturali şi socioeconomici. Deşi TE de reîmbolnăvire poate îmbrăca forme clinice variate, cele benigne predomină, iar epidemiologic, acestea sunt sporadice şi situaţia poate fi clarificată prin RFC cu antigen rickettsian care este pozitivă întotdeauna (17, 28, 30, 34, 41). În prezenţa păduchilor, cazurile de TE de reîmbolnăvire pot reprezenta un pericol pentru apariţia surselor de *R. prowazekii* (23, 31, 33, 45).

Manifestarea procesului epidemiologic a TE era, în trecut, inclusiv în Europa, caracterizată prin endemo-sporadicitate şi izbucniri epidemice, predominând iarna şi primăvara. În prezent, cu excepţia unor ţări din Africa, Asia şi America Latină, TE este absent sau înregistrează cazuri sporadice, unele dintre acestea fiind de tip Brille-Zinsser sau „de import".

Semne clinice de recunoaştere

Incubaţia, de 7-15 zile, este urmată de o *invazie* caracterizată printr-un debut brusc, cu frisoane puternice şi febră, care ajunge repede la 39-40°C, cefalee fronto-occipitală chinuitoare, artro-mialgii, ameţeli, facies şi conjunctive congestionate, cu o stare generală deprimată. *Perioada de stare* include, pe lângă simptomele de început, apariţia exantemului maculos, de aspect roşu palid, care dispare la presiunea digitală şi poate deveni maculo-peteşial. Exantemul „trebuie căutat", se instalează într-un puseu de 1-2 zile şi el poate fi mai evident pe trunchi, subclavicular, piept, în axile, faţa internă a braţelor, feţele laterale ale toracelui. Intensitatea şi aspectul exantemului au relaţie directă cu gravitatea evoluţiei TE. În formele benigne şi, mai ales, la copii, exantemul poate lipsi. Tulburările din partea aparatului cardiovascular sunt frecvente şi sunt în corelaţie cu cele neuropsihice exprimate prin cefalee intensă, fotofobie, stare confuzională, agitaţie, insomnie, delir, stare de hiperexcitabilitate, care pot fi înlocuite cu tulburările senzitivo-senzoriale şi motorii, şi cele sfincteriene, cu starea de depresie, adinamie, stare tifică şi comă. Procesul poate surveni ca urmare a insuficienţei circulatorii, a encefalitei şi suprainfecţiilor bacteriene. Letalitatea, în formele uşoare şi medii, are valori de 3-6%. Severitatea TE este mai evidentă la bărbaţii în vârstă de peste 40 de ani, la care letalitatea, în absenţa unei intervenţii terapeutice precare, poate depăşi 40%. Indiferent de vârstă şi sex, TE poate evolua sever pe organismele denutrite, suprasolicitate fizic şi psihic sau cu tare organice preexistente (6, 34, 37, 39). În mod obişnuit, TE evoluează 2-3 săptămâni, iar în cazul intervenţiei precoce cu antibiotice, numai 3-4 zile, fără riscul complicaţiilor şi al decesului. *Convalescenţa* are o durată şi caracteristici dependente de forma clinică, antecedentele vaccinale şi patologice, natura intervenţiei terapeutice, vârsta şi sexul bolnavului. În general, convalescenţa poate dura săptămâni şi luni de zile, fiind dominată de adinamie şi de prezenţa unor semne clinice reziduale determinate de complicaţii sau sechele, îndeosebi de tipul tulburărilor vasculare (6, 14, 30, 34, 37, 39).

Prevenţia

Prevenţia generală se bazează pe educaţia populaţională şi crearea condiţiilor socioeconomice de igienizare a vieţii cotidiene. Concomitent, se impun depistarea şi suprimarea păduchilor (6, 34, 37, 39). *Prevenţia specială*, îndeosebi pentru grupurile cu risc crescut, se referă la administrarea urgentă, în caz de suspiciune de infectare inclusiv prin accidente de laborator, a unor antibiotice, între care vibramicina pe cale orală sau intravenoasă în doză unică de 200 mg. La contacţii din focare epidemice, se poate utiliza tetraciclină, 2-3 gr/zi timp de 3 zile (34, 39). *Prevenţia specifică* presupune utilizarea de vaccinuri pentru protecţia unor grupuri cu risc sau cu largă administrare, în cazul cataclismelor sociale sau naturale. Vaccinarea poate evita apariţia TE sau acesta va avea, întotdeauna, o evoluţie benignă la receptorii de vaccin. Preocupaţi de necesitatea elaborării unor măsuri prevenţionale eficiente, numeroşi cercetători s-au orientat spre vaccinoprevenţie (6, 8, 16, 22). *Vaccinul cu rickettsii omorâte* a fost realizat, pentru prima dată, de Weigl, care l-a preparat din rickettsii cultivate pe intestin de păduche şi omorâte prin tratare cu formol. Un vaccin similar a fost elaborat ulterior de Cocs, folosind rickettsii cultivate în sacul vitelin al oului embrionat, iar Castaneda, pe plămân de şoarece. Aceste vaccinuri inoculate subcutanat, în 3 doze (0,5; 1; 1ml), la 5-7 zile interval, produceau o imunizare de scurtă durată. Un alt vaccin a fost preparat din *suspensii de rickettsii*, cultivate tot pe oul embrionat, tratate cu fenol sau formol. Acest vaccin, administrat pe cale subcutanată, în două doze a câte 1 ml, la interval de 14 zile, cu o revaccinare unidoză la 6 luni, asigură o protecţie specifică optimă. O variantă a acestui vaccin a fost obţinută de Durand şi Giroud, cercetători la Institutul Pasteur, Paris. Administrat pe cale subcutanată, în 3 doze a 1 ml, la 7 zile interval, cu o revaccinare la 1 an de zile, vaccinul realizează o protecţie specifică optimă. Un asemenea vaccin poate fi util pentru persoanele cu risc crescut de natură ocupaţională, pentru cei care călătoresc în zone endemice, vaccinarea putând avea caracter populaţional în cazul unor cataclisme sociale. *Vaccinul cu rickettsii vii atenuate* a fost preparat şi experimentat pentru prima dată de Blanc, folosind *rickettsii murine atenuate* prin tratare, timp de 15 ore, cu bilă de bou. Deşi seroconversia avea valori ridicate, utilizarea acestui vaccin a fost limitată din cauza reactogenităţii, urmare a unei atenuări incomplete. Vaccinurile cu rickettsii vii atenuate obţinute prin folosirea tulpinilor virulente şi modificate, în condiţii de laborator, s-au dovedit imunogene, dar şi puternic reactogene, prezentând riscul producerii unor infecţii exantematice tipice.

Clavero, Perez şi Gallardo, în 1943, au izolat o tulpină de *R. prowazekii* slab patogenă pentru cobai (tulpina E „Espana") şi, astfel, reuşesc să prepararea şi să experimenteze cu succes un vaccin cu rickettsii vii atenuate deosebit de eficient (8, 16, 38). Acest vaccin, administrat pe cale subcutanată, într-o singură doză, fără a fi reactogen, produce o protecţie specifică, optimă pentru o durată de 5 ani, care poate fi refăcută prin revaccinare. În 1958, Zdrodovski *et al.* au preparat un vaccin similar, care determina o seroconversie, cu niveluri ridicate, la peste 90 % dintre vaccinaţi (43). Întrucât vaccinurile cu rickettsii vii atenuate au fost utilizate pentru diferite situaţii epidemiologice, există în prezent în lume mai multe tipuri (1, 18, 22, 34, 37, 45, 46).

Combaterea

În cazul semnalării unuia sau a mai multor cazuri de TE, medicul de familie, cu ajutorul epidemiologului, va executa, cu caracter de urgenţă, *ancheta epidemiologică*, care va furniza informaţiile utile celorlalte operaţiuni: *depistarea*, inclusiv a suspecţilor; *raportarea* rapidă şi nominală a cazurilor; *izolarea* la spitalul de boli infecţioase; supravegherea *contacţilor* timp de 21 de zile (clinic şi cu laboratorul); *dezinsecţia*, cu repetare la 7-10 zile; *decontaminarea* cu substanţe chimice, adaptată situaţiei; *igienizarea* generală; supravegherea *convalescenţilor* după externare. Având în vedere potenţialul de reemergenţă a TE, timp de 90 de zile se vor realiza intervenţii care, în raport cu circumstanţele epidemiologice, vor include anchete epidemiologice şi serologice asociate cu instrucţia personalului medico-sanitar şi educaţia populaţională (6, 37, 39, 45).

Bibliografie

1. Assaad F.: Rickettsioses a continuing disease problem; *WHO Bull.*, 1982, 60, 2, 157-165.
2. Bise G., Coninx R.: Epidemic typhus in a prison in Burundi; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1997, 91, 133-135.
3. Bozeman F.M. *et al.*: Epidemic typhus rickettsiae isolated from flying squirrels; *Nature*, 1975, 255, 545-550.
4. Brille E.: An acute infectious disease of unknown origin; *Am. J. Med. Sci.*, 1910, 20, 289-294.
5. Burgess I.F.: Human lice and their management. În: *Parasitology*; Boker J.R., Muller R., Rollinson D. (coord.), Academic Press Limited, Londra, 1995, 271-342.
6. Buzdugan I.: *Contribuţii la studiul particularităţilor tifosului exantematic actual pe teritoriul Moldovei*; Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1974.
7. Ciucă M., Bălteanu J., Constantinescu N.: La maladie inapparente comme réservoir humain de typhus exanthématique. Son importance épidémiologique; *Arch. Roum. Path. Exp.*, 1935, 8, 1, 99-105.
8. Clavero C., Perez G.: Estudio experimental de una cepa apatogenica y immunizante de *R. prowazeckii*; *Rev. Sanit. Hig. Publ.*, Madrid, 1943, 17, 1-9.
9. Combiescu D., Dumitrescu N., Sturdza N. *et al.*: Recherches sur le typhus exanthématique; *Arch. Roum. Path. Exp.*, 1949, 15, 1-2, 68-74.
10. Combiescu D. *et al.*: Le typhus exanthématique épidémique; *Arch. Roum. Path. Exp.*, 1957, 16, 2, 185-192; *Ibid.* 1957, 16, 3, 321-328; *Ibid.* 1957, 16, 4, 495-502; *Ibid.* 1958, 17, 1, 23-28.
11. Cowan G.O.: Rickettsial infection. În: *Manson's tropical diseases*; Cook G.L. (coord.), Saunders, Londra, 1996, 797-814.
12. Crăcea E.: Familia *Rickettsiaceae*. În: *Bacteriologie medicală*; sub red.: Bîlbîie V., Pozsgi N.; Ed. Medicală, Bucureşti, 1985.
13. Danielopolu D.: *Le typhus exanthématique*; Masson, Paris, 1919.
14. Diab S.M., Araj G.F., Fenech F.F.: Cardiovascular and pulmonary complication of epidemic typhus; *Trop. Geogr. Med.*, 1989, 41, 76-79.
15. Duma R.J., Sonenshine D.E., Bozeman F.M. *et al.*: Epidemic typhus in the United States associated with flying squirrels; *JAMA*, 1981, 245, 2318-2323.
16. Fox J.P.: A review of experience with an avirulent strain of *R. prowazecki* (Strain E) a living agent for immunizing man against epidemic typhus; *Amer. J. Publ. Hlth.*, 1955, 45, 1036-1042.
17. Franche M., Micu I., Baltiev A. *et al.*: Cercetări asupra reîmbolnăvirilor în tifosul exantematic; vol. II, *Stud. Cercet. Infram.*, 1964, 15, 3, 211-216.
18. Gentilini M.: *Rickettsioses*. În: *Médecine tropicale*; Paris, Flammarion, ed., 1993, 376-384.
19. Golăescu M., Roşca M.: Recidivele în tifosul exantematic; *Rev. Ştiinţ. Med.*, Bucureşti, 1950, 8, 562- 566.
20. Green C.R., Fishbein D., Gleiberman I.: Brill-Zinsser: stil with us; *JAMA*, 1990, 264, 1811-1812.
21. Ianopol L. *et al.*: Contribuţia laboratorului la cercetarea aspectelor actuale ale tifosului exantematic; *Microbiologia*, Bucureşti, 1972, 5, 403-408.
22. Ivan A., Azoicăi D.: Vaccinarea anti-tifos exantematic. În: *Vaccinologie*; sub red.: A. Ivan, D. Azoicăi, Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 184-185.
23. Mardare T. *et al.*: Persistenţa rezervorului epidemiogen în tifosul exantematic la o populaţie cu antecedente îndepărtate de boală; *Microbiologia*, Bucureşti, 1969, 14, 137-144.
24. McDade J.E., Shephard C.C., Redus M.A. *et al.*: Evidence of *Rickettsia prowazeckii* infections in the United States; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1980, 29, 277-284.
25. Mosing H.: Du rôle du pou dans l'étude du typhus exanthématique. Résultats des recherches sur l'épidémiologie de cette infection; *Arch. Inst. Pasteur*, Tunis, 1960, 37, 2, 135-142.
26. Murray E.S. *et al.*: Serologic studies of primaire epidemic typhus and recrudescent typhus (Brill-Zinsser disease); *J. Immunol.*, 1965, 94, 5, 723-734.
27. Nicolle C., Compte C., Conseil E.: Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou de corps; *CR Acad. Sci.*, Paris, 1909, 146, 486-489.

28. Ormsbee R., Peacock M., Philip R. *et al.*: Serologic diagnosis of epidemic typhus fever; *Am. J. Epidem.*, 1977, 105, 261-271.
29. Perine P.L., Chandler B.P., Krause D.K. *et al.*: A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 1149-1158.
30. Pereden S.: *Particularităţile epidemiologice şi clinice ale tifosului exantematic actual*; Teză de doctorat, IMF Bucureşti, 1963.
31. Prince W.H. *et al.*: Ecologic studies on the interepidemic survival lause-borne epidemic typhus-fever; *Am. J. Hyg.*, 1958, 67, 154-159.
32. Raoult D., Roux V., Ndihokubwayo J.B., Bise G. *et al.*: Jail fever (epidemic typhus) outbreak in Burundi; *Emerg. Infect. Dis.* , 1997, 3, 357-360.
33. Raoult D., Roux V.: The body louse as a vector of reemerging human diseases; *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 29, 888-911.
34. Saah A.J.: *Rickettsia prowazekii* (Epidemic or Louse-borne typhus). În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2050-2053.
35. Sonenshine D.E., Bozeman F.M., Williams M.S. *et al.*: Epizootology of epidemic typhus (*Rickettsia prowazeckii*) in flying squirrels; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1978, 27, 339-349.
36. Tarasevici I., Rudkina E., Raoult D.: Outbreak of epidemic typhus in Russia; *Lancet*, 1998, 352, 1151-1155.
37. Teodorovici Gr.: Tifosul exantematic. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; sub red.: Gr. Teodorovici, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 387-394.
38. Urakov N.N.: Studiul experimental al tulpinii E de *R. prowazeckii*; *Vopr.Virusol.*, 1961, 5, 605-609.
39. Voiculescu Gh. M.: Tifosul exantematic. În: *Boli infecţioase*, vol. 2; sub red.: M. Gh. Voiculescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 656-671.
40. Wolbach S.B., Todd J.L., Palfrey F.W.: *The etiology and pathology of typhus*; Harvard University Press, Cambridge, 1922.
41. Zavate O., Dogaru M., Constantinescu N. *et al.*: Cercetări asupra reîmbolnăvirilor în tifosul exantematic; *Stud. Cercet. Infram.*, 1964, 15, 3, 245-252.
42. Zarnea Gh., Crăcea E.: Reîmbolnăvirile de tifos exantematic. Aspecte clinice, epidemiologice şi de laborator; *Microbiologia*, Bucureşti, 1961, 4, 281-286.
43. Zdrodovski P.E.: Problema vaccinului antiexantematic viu; *Vopr. Virusol.*, 1958, 3, 131-135.
44. Zinsser H.: *Rats, lice and history*; L. Brown, Boston, 1935.
45. Zoguéreh D.D., Ndihokubwayo J.B., Simboyinuma A.: Le typhus épidémique en Afrique tropicale. Une maladie réémergente grave mais curable; *Cahiers Santé*, 2000, 10, 339-344.
46. *** Typhus vaccine; *MMWR*, 1978, 27, 189-193.
47. *** Louse-borne typhus, 1983-1984; *Weekly Epid. Rec.*, 1984, 57, 45-47.
48. *** Epidemic typhus risk in Rwandan refugee camps; *Weekly Epidem. Rec.*, 1994, 34, 259-263.
49. *** A large outbreak of epidemic louse-borne typhus in Burundi; *Rel. Epidem. Hebd.*, 1997, 72, 152-154.

Tifosul murin

Aurel Ivan

Date generale

Tifosul murin (TM) a existat din cele mai vechi timpuri, fiind însă confundat cu tifosul exantematic de păduche şi cu alte boli febrile. În raport cu anumite observaţii epidemiologice, TM a fost denumit tifos exantematic endemic al lumii noi, febra nautică de Toulon, tifosul urban de Malaya ş.a. TM devine entitate nosologică după 1926, când Maxey a evidenţiat caracteristicile clinice şi epidemiologice şi a demonstrat rolul de sursă şi cale de transmitere al şobolanilor şi şoarecilor prin ectoparaziţii acestora. În 1928, Mooser realizează experienţe pe cobai care îi permit să stabilească elemente de patogenie şi anatomie patologică caracteristice TM. Dyer, Rumrich şi Badger au reuşit, în 1931, să izoleze agentul etiologic de la puricii şobolanilor capturaţi în Baltimore, iar Mooser, Castaneda şi Zinsser, din creierul şobolanilor capturaţi în Mexico City. Mooser, în 1932, denumeşte boala în cauză tifos murin, subliniind că aceasta se întâlneşte în mod natural la şobolani. Agentul cauzal al TM a fost denumit *Rickettsia mooseri* şi apoi *Rickettsia typhi* (5, 9, 13, 20, 29). După 1990, s-au acumulat informaţii care au dovedit existenţa unei richettsii transmisă prin puricii pisicii, denumit *Rickettsia felis* (16, 17, 24).

În noile condiţii ecologice, TM are răspândire universală, cu o anumită preponderenţă în zonele subtropicale şi temperate (7, 16, 24, 27). În România, primele date despre TM s-au obţinut la Iaşi, în 1937, când Bălteanu şi Constantinescu au izolat o tulpină de *R. mooseri* de la şobolani, iar în 1950, Combiescu *et al.* au reprodus TM la cobai prin inocularea unei tulpini de rickettsia izolată din sângele unui bolnav (8, 29).

Agentul etiologic

Pentru o perioadă lungă de timp, singurul agent cauzal al TM a fost considerată *Rickettsia typhi* (*R. mooseri*), bacterie obligatorie intracelulară, capabilă să infecteze celulele endoteliale ale unor mamifere şi celulele epiteliale ale intestinului puricilor care le

parazitează pe acestea. *R. typhi* poate fi cultivată în sacul vitelin al embrionului de găină şi pe culturi celulare, având aceeaşi rezistenţă la agenţii fizici şi chimici cu cea a *R. prowazekii*, de care se deosebeşte prin structura antigenică şi capacitatea de a produce orhită şi periorhită după inocularea intraperitoneală la şobolanul sau cobaiul mascul şi de a persista, timp îndelungat, în creierul acestora. Cele 2 rickettsii determină o imunizare încrucişată, iar diferenţierea serologică se poate realiza prin reacţia de fixare a complementului şi prin cea de aglutinare. *Rickettsia felis*, ca agent relativ nou implicat în producerea TM, are unele elemente antigenice şi genetice asemănătoare cu *R. typhi*. Aceasta a fost identificată la puricii pisicii şi oposumului, ca şi în sângele unor bolnavi expuşi la contactul cu aceşti purici şi având simptomatologia TM (2, 6, 12, 24, 29). *R. typhi* şi *R. felis* prezintă multe structuri antigenice comune sau apropiate, fiind la fel de bine adaptate la viaţa intracelulară, dar în celulele gazdei *R. typhi* pot determina un număr mare de celule lizate prin care se răspândesc în mediul ambiental. Ambele rickettsii pot produce forme uşoare sau severe de boală, cu o letalitate de 1-4%, cu distrucţii semnificative în sistemul endotelial, cu vasculite la nivel pulmonar, renal, miocardic, hepatic, meningitic şi, în general, leziuni multifocare (6, 13, 16, 17, 24, 29).

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen primară este reprezentată de şobolani, şoareci, pisici şi oposumi, iar puricii acestora joacă rol de *sursă secundară* şi de *cale de transmitere* a rickettsiei. Şobolanii prezintă infecţii asimptomatice, fără a se evidenţia epizootii de TM şi, în multe cazuri, aceştia sunt *purtători cronici* de *R. typhi.* Ectoparaziţiii ingeră rickettsia, cu ocazia prânzului hematofag, de la animalele cu rickettsiemie, care se vor înmulţi în organismul acestora fără a le produce îmbolnăvirea, dar în schimb devin sursă de agent patogen, pe toată durata vieţii lor, cu diseminare prin urină şi materiile fecale, în care, în condiţii de desicaţie, pot persista 30-40 de zile. În afara puricilor – sursă şi cale de transmitere – *Xenopsilla Cheopis* şi *Ceratophyllus fasciatus*, *Leptopsilla musculi* pot interveni pentru aceleaşi rozătoare şi păduchii *Polyplax spinulosus*, iar pentru pisică şi oposum, purecele *Ctenocephalides felis*, care are capacitatea de a transmite rickettsia transovarian (4, 5, 7, 12, 17, 27).

Modurile şi căile de transmitere a *R. typhi* la om. *Modul indirect* este singular, TM nefiind contagios. Rickettsia poate pătrunde în organism, atât prin înţepătura artropodului, cât şi prin aer, alimente, apă, obiecte, mâini, contaminate prin urina şi fecalele ectoparaziţilor. În afara „porţilor de intrare" naturale, rickettsia poate fi introdusă prin contaminarea unor leziuni preexistente sau prin cele create prin gratajul cu unghiile, ca reacţie de apărare, la înţepătura produsă de artropode în timpul prânzului hematofag (5, 7, 10, 14, 21). În anumite condiţii, omul se poate îmbolnăvi şi prin înţepătura produsă de *Pediculus humanus corporis,* când acesta este infectat cu *R. typhi*. Este semnalat şi riscul infecţiei în condiţii de laborator sau prin manipularea produselor patologice (25, 29).

Receptivitatea. Deşi s-au înregistrat îmbolnăviri mai frecvente la adulţi, în realitate oricare persoană, indiferent de vârstă sau sex, este receptivă la infecţia cu *R. typhi*. Îmbolnăvirile sunt dependente de prezenţa rozătoarelor, a pisicilor şi oposumilor, au sezonalitate de vară-toamnă şi de relaţia cu zonele endemice (voiajori, migraţiune, militari etc.). Imunitatea postinfecţioasă este durabilă, dar dependentă de forma clinică de boală.

Manifestarea procesului epidemiologic. TM se poate manifesta sporadic, endemic şi epidemic, în strânsă relaţie cu particularităţile ecologice ale „focalităţii naturale". Manifestările sezoniere, climatice şi ciclizarea multianuală se explică prin evoluţia populaţiilor de rozătoare, densitatea acestora, migraţiile periodice spre aşezările umane, şi de animale domestice. De aici şi „urbanizarea" cu „ştergerea" caracterului predominant endemic al TM (1, 4, 7, 10, 15, 22, 30, 31).

Semne clinice de recunoaştere

După o *incubaţie* de aproximativ 1-2 săptămâni, *invazia* are un debut brusc, deseori cu manifestări necaracteristice: febra, cefaleea intensă, adinamie, frisoane, mialgii, greţuri. *Perioada de stare*, care durează 8-12 zile, este marcată de apariţia, în aproximativ 50% din cazuri, a unui exantem macular, maculopapular sau chiar peteşial, localizat mai ales pe trunchi şi uneori şi pe extremităţi. La acesta se pot adăuga, pe lângă semnele iniţiale, şi vărsăturile, anorexia, tusea, hepatosplenomegalia. În formele mai severe se întâlnesc şi unele semne neurologice. *Evoluţia* TM este, în general, benignă la copii şi tineri. Există riscul unor manifestări severe la adulţi, îndeosebi cu tare organice preexistente, şi la gravide. În aceste cazuri letalitatea poate depăşi 4%. *Convalescenţa* este, în cele mai multe cazuri, caracterizată prin dispariţia treptată a simptomelor, iar în formele severe aceasta se prelungeşte şi se poate însoţi cu unele perturbări neurologice, renale, hepatice, pulmonare şi sangvine (3, 11, 22, 25, 26, 28, 29).

Prevenţia

Măsurile generale de prevenţie vor urmări să asigure cooperarea populaţională la realizarea autoprotecţiei faţă de sursele şi căile de transmitere a rickettsiilor prin igienizare şi salubrizare cotidiană şi prin executarea periodică a acţiunilor de decontaminare, deratizare şi dezinsecţie. Grupurile cu risc, ca şi populaţia generală din zonele endemice, vor beneficia de instrucţie şi educaţie adecvată (5, 21, 27, 29). *Prevenţia specială* presupune intervenţia precoce, postexpunere, deseori ocupaţională, cu tetraciclină, cloramfenicol ş.a. (12, 18, 19, 23, 29). Pentru *prevenţia specifică* se pot folosi, în zone endemice şi pentru persoanele sau grupurile expuse riscului, vaccinuri cu *R. typhi* omorâtă, prin agenţi chimici şi termici, care s-au dovedit protective şi areactogene (13, 29).

Bibliografie

1. Abramson M.A., Sexton D.J.: Diagnosis: murine typhus (*Rickettsia typhi*); *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 991-996.
2. Adams J.R., Schmidtman E.T., Azad A.F.: Infection of colonized cat fleas, *Ctenocephalides felis* (Bouché), with a rickettsia-like microorganism; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1990, 43, 400-409.
3. Al-Awadi A.R., Al-Kazemi N., Ezzat G. *et al.*: Murine typhus in Kuwait, in 1978; *WHO Bull.*, 1982, 60, 283-289.
4. Azad A.F., Traub R., Boqar S.: Transovarial transmission of murine typhus rickettsiae in *Xenopsylla cheopis* flears; *Science*, 1985, 227, 543-545.
5. Azad A.F.: Epidemiology of murine typhus; *Ann. Rev. Entomol.*, 1990, 35, 553-569.
6. Azad A.F., Sacci J.B., Nelson W.M. *et al.*: Genetic characterization and transovarial transmission of a typhus-like rickettsia found in cat fleasi; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992, 89, 43-46.
7. Azad A.F., Radulovic S., Higgins J.A. *et al.*: Fleaborne rickettsioses: ecologic considerations; *Emerg. Infect. Dis.*, 1997, 3, 319-327.
8. Bălteanu I., Constantinescu N.: Virus murin isolé à Iassy; *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 121, 1, 436-442.
9. Cowan G.O.: Rickettsial infection. În: *Manson's tropical diseases*; Cook G.C.(coord.), Saunders, Londra, 1996, 797-814.
10. Duffy P.E., Le-Buillouzic H., Gass R.F. *et al.*: Murine typhus identified as a major cause of febrile illness in a camp for displaced khmers in Thailanda; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1990, 43, 520-526.
11. Dumler J.S., Taylor J.P., Walker D.N.: Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987; *JAMA*, 1991, 266, 1365-1370.
12. Dumler J.S., Walker D.H.: *Rickettsia typhi* (Murine typhus). În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2053-2056.
13. Gentilini M.: Rickettsioses. În: *Médecine tropicale*; Flammarion, Paris, 1993, 376-384.
14. Good N., Natchen E.: Murine typhus fever in Louisville; *Publ. Health. Rep.*, 1949, 64, 229-234.
15. Hassan I.S.A., Ong E.L.I.: Fever in the returned traveller. Remember murine typhus; *J. Infect. Dis.*, 1995, 31, 173-175.
16. Higgins J.A., Radulovic S., Schreifer M.E., Azad A.F.: *Rickettsia felis*: a new species of pathogenic rickettsia isolated from cat fleas; *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34, 671-674.
17. Irons J.V., Bohls S.W., Thurman D.C. *et al.*: Probable role of the cat flea, *Ctenocephalides felis* in the transmission of murine typhus; *Am. J. Trop. Med.*, 1944, 24, 359-362.
18. Keren G., Itzhaki A., Oron C., Keysary A.: Evaluation of anti-rickettsial activity of fluoroquinolones; *Drugs*, 1995, 49 (Suppl. 2), 208-210.
19. Keysary A., Itzhaki A., Rubinstein E. *et al.*: The in vitro anti-rickettsial activity of macrolides; *J. Antimicrob. Chemoter.*, 1996, 38, 727-731.
20. Miller E.S., Beeson P.B.: Murine typhus fever; *Medicine*, 1946, 25, 1-15.
21. Older J.: The epidemiology of murine typhus in Texas; *JAMA*, 1970, 214, 2011-2016.
22. Pether J.V.S., Jones W., Lloyd G. *et al.*: Fatal murine typhus from Spain; *Lancet*, 1994, 344, 897-899.
23. Rauolt D., Drancourt M.: Antimicrobial therapy of rickettsial diseases; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1991, 35, 2457-2462.
24. Schriefer M.E., Sacci J.B., Dumler J.S. *et al.*: Identification of a novel rickettsial infection in a patient diagnosed with murine typhus; *J. Clin. Microbiol.*, 1994, 32, 949-954.
25. Silpapojakul K., Chayakul P., Krisanapan S.: Murine typhus in Thailanda: clinical features diagnosis and treatment; *Q. J. Med.*, 1993, 86, 43-47.
26. Studart B.M., Pullen R.L.: Endemic (murine) typhus fever: clinical observations of 180 cases; *Ann. Intern. Med.*, 1945, 23, 520-536.
27. Traub R., Wisseman C.L., Farhang-Azad A.: The ecology of murine typhus: a critical review; *Trop. Dis. Bull.*, 1978, 75, 237-317.
28. Tselentis Y., Babalis T.L., Chrysanthis D. *et al.*: Clinicoepidemiological study of murine typhus on the greek island of Evia; *Eur. J. Epidem.*, 1992, 8, 268-272.
29. Voiculescu Gh. M.: Tifosul murin. În: *Boli infecțioase*, vol. 2, M.Gh. Marinescu, Ed. Medicală, București, 1990, 674-676.
30. *** Murine typhus in Brazil; *JAMA*, 1954, 27 nov., 1268-1274.
31. *** Outbreak of murine typhus – Texas; *MMWR*, 1983, 32, 131-132.

Febra Q

Doina Azoicăi

Date generale

Febra Q este o zooantroponoză, cu focalitate naturală, produsă de *Coxiella burnetti*, caracterizată clinic prin febră, cefalee, mialgii, adinamie şi pneumonii atipice. Febra Q a fost semnalată, pentru prima oară, în anul 1935, în provincia Qusensland din Australia, la lucrătorii din abatoare, care prezentau o boală febrilă, cu debut brusc, cefalee, însoţită de astenie prelungită; ulterior, această afecţiune a fost descrisă la lăptarii şi agricultorii din marile ferme.

Boala a fost recunoscută ca o nouă entitate clinică de către F.H. Derrick, în anul 1937, care a denumit-o „Query fever" sau „Q fever" (febră cu semn de întrebare sau febră nelămurită, necunoscută) – din cauza numeroaselor semne de întrebare existente pe atunci privind agentul etiologic şi mecanismul de transmitere. Agentul etiologic a fost izolat în anul 1937, de către Derrick, care propune, în 1939, denumirea de *Rickettsia burnetii*. Davis şi Cocs, în anul 1938, izolează, în regiunea montană din SUA, de la căpuşa *Dermacentor andersoni* un agent filtrabil, pe care-l denumesc *Rickettsia diaporica* şi a cărui identitate cu *Rickettsia burnetii* a fost precizată de către Dyer, Burnet şi Freeman. În anul 1943, Philip propune înlocuirea denumirii de *Rickettsia burnetii* prin aceea de *Coxiella burnetii*. În timpul celui de al doilea Război Mondial, boala a fost întâlnită în Grecia şi în alte zone din jurul Mediteranei, fiind descrisă de J. Camminopetros sub denumirea de „gripă balcanică" şi confirmată retrospectiv ca febră Q, îndeosebi în rândul trupelor germane de ocupaţie din Balcani. În anii 1944-1945, cazuri de febră Q au fost semnalate printre trupele americane şi britanice din Mediterana. În SUA, îmbolnăviri de febră Q au fost înregistrate, în 1946, în Texas şi Chicago, printre negustorii de vite şi muncitorii din abatoare.

În România, îmbolnăviri de febră Q au fost raportate, pentru prima dată, în 1947, de către Vasiliu, Nedelcu şi Papazian, la Constanţa, fiind produse în urma contactului cu oi provenite din Australia (15). Cazurile clinice au fost confirmate de C. Combiescu *et al.*, care au reuşit să reproducă boala la cobai, să izoleze şi să cultive agentul patogen în sacul vitelin al embrionului de găină. Această boală a fost înregistrată ulterior în diferite regiuni ale ţării (3, 11).

Febra Q este răspândită pe toate continentele, fiind raportată în peste 70 de ţări. În Europa, fac excepţie Danemarca şi ţările scandinave. Febra Q a fost raportată în zonele unde s-au realizat anchete epidemiologice pentru depistarea ei. Regiunile găsite indemne sunt acelea unde nu s-au efectuat investigaţii (25). Febra Q nu este o boală cu declarare obligatorie. În Franţa sau Statele Unite (şi în majoritatea ţărilor), datele epidemiologice provin din anchetele efectuate în momentul epidemiilor şi anchetele seroepidemiologice umane şi veterinare (24).

Formele cronice de febră Q se regăsesc în ţările unde forma acută este cunoscută. Au fost descrise cazuri în Australia, Marea Britanie, Franţa, Spania, Canada şi Elveţia şi numai sporadic în Statele Unite, Germania, Grecia, Nigeria, Libia şi Iordania. Într-un studiu de eficienţă a prevenţiei febrei Q, cu preparatul Q-VAX, efectuat în 3 abatoare din Australia de sud, în perioada 1985-1990, rezultatele au relevat prezenţa a 2 cazuri de febră Q la 2.555 lucrători vaccinaţi, comparativ cu 55 de cazuri/2.365 persoane nevaccinate. Cele două cazuri de febră Q la personalul vaccinat au fost înregistrate după câteva zile de la imunizare şi reprezintă o coincidenţă între infecţia naturală şi vaccinare. Prevalenţa anticorpilor anti-*C. burnetii* în Spania, evaluată pe un eşantion semnificativ, a fost cu 38,5%, mai crescută la bărbaţi (36,3%) decât la femei (2,0%). Nu s-au remarcat diferenţe semnificative în funcţie de vârstă. Cele mai multe cazuri au fost semnalate la agricultori. Febra Q, în Marea Britanie, înregistrează variaţii de la an la an. În primăvara anului 1982 s-a produs o importantă epidemie, în care au fost confirmate 147 cazuri de îmbolnăvire, în majoritate bărbaţi de vârstă activă. Epidemia s-a răspândit din zonele rurale spre cele urbane. Pentru determinarea incidenţei febrei Q în Scoţia, s-a efectuat un studiu pe eşantioane de 492 voluntari, cu vârsta între 18-70 de ani, provenind din 18 localităţi rurale şi urbane. S-au efectuat, în perioada 1988-1991, testări serologice repetate pentru detectarea anticorpilor anti-*C. burnetii* (39). Analiza seroprevalenţei după vârstă a relevat 2 grupuri statistic diferite. Persoanele tinere, de 35 de ani, prezentau un titru scăzut şi stabil, în timp ce persoanele de peste 35 de ani aveau niveluri ale anticorpilor, proporţional crescânde cu vârsta. O epidemie de febră Q a fost înregistrată în anul 1989 în Germania, în zone ca Vorderpfalz, la câtiva kilometri de oraşul Ludwigshafen, regiunea Rhein (17). La 15 bolnavi, diagnosticul a fost confirmat serologic prin testul de fixare a complementului, deşi foarte multe cazuri au rămas nedepistate. Sursa de agent patogen a fost depistată în populaţia ovină, *Dermacentor marginatum*, reprezentând vectorul cu rol în transmiterea rickettsiei. În Berlin, o epidemie de febră Q a afectat cel puţin 80 de persoane (45 femei, 35 bărbaţi), cu vârste între 1 şi 75 de ani, sursa fiind în populaţia ovină. Incidenţa maximă s-a înregistrat în lunile aprilie şi mai 1992. Cei mai mulţi pacienţi au fost angajaţi ai clinicilor veterinare. Acest episod a fost cel mai nordic şi mai important înregistrat în Germania în ultimii 28 de ani. În 92 cazuri de febră Q din Franţa, incluzând 27 fără endocardită, diagnosticul a fost stabilit pe criterii seroepidemiologice (26). Datele epidemiologice, clinice şi de laborator au fost colectate din 39 de spitale diferite ale Franţei. S-a constatat că forma cronică de febră Q apare mai frecvent la persoanele din mediul urban decât la cele din rural, iar expunerea la animalele domestice este un factor important. Imunosupresaţii (20,2%) şi cei cu boli cardiace preexistente (88,4%) au fost cei mai expuşi la formele cronice de febră Q. Testarea serului la donatorii de sânge în Marsilia a relevat că, în anul 1988,

seroprevalența anticorpilor a fost de 4,03%, indiferent de vârsta celor investigați. Rata incidenței febrei Q a fost de 0,58/100.000 locuitori, pe o perioadă de 9 ani. S-a constatat că bărbații vârstnici sunt mai receptivi la infecția cu *C. burnetii*. Vârsta medie a pacienților a fost de 45,5 ani, cu risc mai crescut la cei între 30 și 39 de ani și 60 și 69 de ani. Factorii de risc depistați prin ancheta epidemiologică au fost semnalați la 20,1% din cazuri. Deoarece fermierii francezi consumă în mod obișnuit lapte nepasteurizat, aceasta indică o relație directă cu infecția cu *C. burnetii* produsă pe cale digestivă. Endocarditele cu *Coxiella burnetii* au fost descrise, în Franța, la pacienți senegalezi, algerieni și tunisieni. Proporția endocarditelor raportate variază de la 0% în Statele Unite la 9% în Marea Britanie. În sudul Franței, localizarea cardiacă a infecției reprezintă 1-2% din total endocardite, cifră similară celei regăsite în Marea Britanie (49). În Suedia, agentul etiologic al febrei Q a fost izolat la oi, în zonele din sudul țării. În aceste regiuni, 24-30% dintre animale au prezentat riscul de infecție, fapt dovedit prin determinările serologice (30). La veterinari, aproximativ 12% prezentau anticorpi anti-*Coxiella burnetii*. În 2 grupuri de persoane fără risc major de contaminare, 5-7% au fost depistați seropozitivi. Febra Q se poate manifesta exclusiv și sub forma unui sindrom febril. Astfel, a fost descrisă, în 1990, o epidemie în regiunile Billadona și Zizarkil din Spania (44, 48). Din cei 30 de pacienți, 27 erau bărbați și 3 femei, diagnosticul fiind precizat serologic. În Creta și Grecia, pe o perioadă de 5 ani (1989-1993), au fost depistați din 1.298 de persoane investigate, un număr de 98 de bolnavi de febră Q. Persoanele cu vârste între 20 și 29 de ani și 30 și 39 de ani au prezentat un risc crescut de contaminare prin contactul cu animalele bolnave (2, 51). În Israel, au fost izolate, în 1995, 20 de cazuri de infecție cu *Coxiella burnetii*, manifestată prin pneumonie la 346 de pacienți incluși într-un studiu clinico-epidemiologic efectuat pe parcursul a 12 luni. Prevalența febrei Q a fost de 5,8%. Datele de seroepidemiologie au relevat existența coinfecției cu *Mycoplasama pneumoniae* și *Legionella pneumophila*. Se apreciază că regiunea Negev din Israel este o zonă *endemică* pentru febra Q, diagnosticul fiind posibil și pe baza datelor de serologie (27). În Republica Cehă, în perioada 1988-1993, au fost testați 3.732 donatori de sânge din două regiuni, fiind înregistrată prevalența titrurilor crescute de anticorpi de 1,1% (28, 29). În Cehia și Slovacia, au fost semnalate cazuri de febră Q la om și la animale (vite). Izolarea tulpinilor de *C. burnetii* la vite a relevat o virulență redusă, acest fapt fiind datorat pasajelor repetate în populația animală. Seroprevalența anticorpilor anti-*C. burnetii* în populația adultă din Lazaroto (Insulele Canare) a fost evaluată, în 1986, printr-un studiu pilot, la care s-a depistat o prevalență de 3% a purtătorilor de anticorpi. În 1989, a fost efectuat un studiu în populația adultă, fiind cercetate 390 de seruri obținute la un eșantion statistic semnificativ. Prevalența în zonele de nord, centru și de sud a fost diferită, respectiv: 13,3% (N); 13,5% (S) și 4,7% (centru). Aceste observații indică faptul că, deși febra Q este extinsă în întreaga insulă, infecția este mai frecventă în zonele rurale din N și S, față de zona centrală, unde sunt concentrate principalele centre urbane. În Polonia, în perioada 1992-1994, au fost semnalate mai multe valuri epidemice de febră Q. Din 1992 până la sfârșitul lui 1994 au fost recunoscute 3 epidemii (54). Declanșarea epidemiei a fost remarcată într-o fermă apropiată localității Jowor, districtul Segnica. Trecerea prin infecție a fost stabilită pe baza testelor serologice pozitive la 25 din 27 persoane testate. Sursa de agent patogen au reprezentat-o vitele. Totodată, a fost pusă în evidență o epidemie de febră Q dintr-o tăbăcărie, cuprinzând 18 persoane care au venit în contact cu pieile de animale sacrificate. Din anul 1993, mai multe cazuri de febră Q au fost semnalate la indivizi care trăiau în regiuni variate ale țării. Pacienții erau muncitori sezonieri angajați în Spania. În anul 1986, au fost raportate 9 cazuri de febră Q, în regiunea Zadar din Serbia-Croația, alcătuită din alte 5 microregiuni. Au fost izolate 5 cazuri în comitatul Zadar, unul în microregiunea Pag și 3 în comitatul Beograd. Între 1988 și 1991, au fost raportate 13 cazuri de febră Q, incidența lor fiind considerată subestimată prin insuficiența mijloacelor de diagnostic (4). În Statele Unite, D'Angelo raportează 1.247 de cazuri de boală la om, care au survenit într-o perioadă de peste 30 de ani, în 50 de state. În perioada 1970-1977, au fost raportate aproximativ 20-60 de cazuri în fiecare an. Aceasta constituie o incidență estimativă, subevaluarea fiind posibilă, deoarece febra Q nu este raportabilă în multe state și severitatea moderată a bolii sau caracterul autolimitant al ei au drept rezultat subdiagnosticarea (34). Prevalența anticorpilor anti-*Coxiella burnetii*, în Japonia, a fost identificată la 626 persoane (275 veterinari, 107 măcelari, 184 bolnavi cu afecțiuni respiratorii, 60 sănătoși), prin testul de imunofluorescență indirectă. Rata creșterii titrului anticorpilor a fost diferită la persoanele sănătoase față de pacienții cu boli respiratorii, cea mai înaltă prevalență a anticorpilor fiind remarcată la persoanele aparent sănătoase în contact cu animalele bolnave (veterinari, măcelari) (19). În Taiwan, în perioada 1991-1992, au fost testați, prin metoda imunofluorescenței indirecte (IFA), 579 pacienți suspecți de boală. Prevalența anticorpilor anti-*C. burnetii*, *R. conorii* și *R. typhi*, în șapte țări din Africa, determinată prin metoda imunofluorescenței indirecte, a relevat că în țările din nordul Africii a fost similară cu cea raportată în sudul Europei (7, 16). În zonele din regiunea subsahariană a Africii, seroprevalența anticorpilor reactivi față de *C. burnetii* a variat semnificativ. Cifre înalte au fost semnalate în Africa de vest, unde sunt concentrate cele mai multe ferme de animale.

Răspândirea crescută a acestei zoonoze și afectarea atât a populației umane, cât și animale generează pierderi importante, care includ febra Q între problemele majore de sănătate (42).

Agentul etiologic

Coxiella burnetii, agentul etiologic al febrei Q, face parte din familia *Rickettsiaceae*, care cuprinde genul *Coxiella*, reprezentat de o singură specie, *Coxiella burnetii*, cu caractere morfologice asemănătoare rickettsiilor, de care se diferențiază, printre altele, prin comportarea la colorația Gram. *C. burnetii* se prezintă sub formă de mici bacili sau cocobacili, la limita vizibilității, cu microscopul optic obișnuit, cu diametrul de 0,3μ și lungimea între 0,3-0,7μ; se întâlnesc și forme lungi, filamentoase, în frotiuri din sacul vitelin de embrion de găină, precum și forme foarte mici, sub 25mμ în cursul ciclului de multiplicare, în culturi de

țesuturi. Acest microorganism posedă un perete celular similar cu cel al bacteriilor Gram negativ și conține acizi nucleici ARN și ADN (41).

Caracterele care deosebesc *Coxiella burnetii* de alte rickettsii sunt: multiplicarea în fagolizomi la un pH = 4,5; prezența de variații de fază, marea sa rezistență în mediul extern și la agenți fizici sau chimici. Imunologic, *C. burnetii* se deosebește de rickettsii, deoarece nu determină apariția de aglutinine față de *Proteus* (reacția Weil-Felix este negativă). *C. burnetii*, sub influența diverșilor factori de mediu, suferă modificări în ceea ce privește virulența, structura antigenică și capacitatea de a induce rezistența gazdei de infecția respectivă. De asemenea, suferă o variație de fază cu modificare fenotipică sub influența trecerilor succesive pe sacul vitelin al embrionului de găină (46). În organismul uman și animal, *C. burnetii* se află în faza I, faza cea mai virulentă și cea mai imunogenă. După pasaje repetate pe ouă embrionate sau în culturi de țesuturi, *C. burnetii* trece în faza II, etapă cu imunogenicitate scăzută, dar importantă pentru prepararea vaccinurilor. Prin trecerea din nou pe gazde mamifere (cobai) sau pe căpușe, se obține reversia de la faza II la faza I. Antigenele preparate din tulpini aflate în faza I nu reacționează cu serurile de la bolnavi în faza acută, ci numai cu serurile recoltate mai tardiv; antigenele preparate din tulpini în faza II sunt capabile să reacționeze cu serurile recoltate până la 3-4 săptămâni de la contaminarea cu *C. burnetii*. Totodată, vaccinurile preparate din tulpini de *C. burnetii* fază I au o capacitate protectoare de 100-300 ori mai mare față de vaccinurile preparate din tulpini în fază II.

Toate acestea fac ca agentul etiologic al febrei Q să ocupe o poziție aparte în cadrul rickettsiilor și prin acest fenomen de variație antigenică, numit variație de fază. În ambele faze a fost evidențiată prezența a 6 tipuri variate de plasmide (52). S-a considerat că unele plasmide sunt asociate formelor acute de boală, și altele, formelor cronice (18). Au fost descrise diferențe între tulpinile de *C. burnetii* care circulă în Europa și America de Nord, ceea ce explică variabilitatea manifestărilor epidemiologice ale bolii. Din cauza parazitismului său obligatoriu intracelular, cultivarea *C. burnetii* se realizează numai în prezența celulelor vii: în sacul vitelin al oului embrionat de găină, în culturi de celule *in vitro* sau după inoculare pe anumite animale de laborator (cobai, șoarece alb, căpușe). Rezistența în mediul extern este crescută, *C. burnetii* rămâne viabilă luni și chiar ani, iar în pulberea de sol, în excrețiile animalelor și căpușelor și în resturile tisulare placentare, poate supraviețui, în stare uscată, pentru lungi perioade de timp. În nisip poate supraviețui 4 luni la 15-20°C. În dejectele căpușei *Demacentor andersoni*, *C. burnetii* rămâne viabilă la temperatura camerei 1-2 ani, iar în urina uscată a animalelor, de la câteva săptămâni până la 6 luni. Se conservă la temperaturi joase și în stare liofilizată. Iradierea cu raze ultraviolete este eficientă numai după un timp lung de expunere. La – 20°C, *C. burnetii* supraviețuiește 2 ani. *C. burnetii* rămâne vie și virulentă în laptele păstrat la temperatura camerei până la 45 de zile, în lapte acidifiat, 24 de ore, iar în brânza de vaci, 17-46 de zile. Pasteurizarea laptelui, chiar la temperaturi înalte, nu asigură distrugerea *C. burnetii*. Prin fierbere, produsele lactate sunt sterilizate. În apa de robinet poate supraviețui până la 160 de zile, în carnea proaspătă, păstrată la frigider, *C. burnetii* rămâne viabilă o lună de zile, iar în cea sărată, până la 5 luni. Soluția 0,5% de formol are o acțiune distructivă asupra *C. burnetii* după 72-96 ore de contact. Soluția 2% de formol poate distruge *C. burnetii* în 5 minute. Fenolul, în concentrație de 0,5%, nu are efect neutralizant, această substanță fiind activă numai la 3-5%. Fenolul 10% nu are acțiune nocivă decât după 72 de ore. Soluțiile de NaOH 10%, apa oxigenată soluție 5%, eterul și alcoolul etilic acționează eficient într-un interval mai scurt de timp. *C. burnetii* este sensibilă la acțiunea antibioticelor cu spectru larg.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată atât de *omul bolnav* cu forme acute tipice și cronice de boală, cât și de *animale* sau *artropode*. La majoritatea speciilor de *căpușe*, *C. burnetii* este prezentă în toate stadiile metamorfozei, putând fi transmisă transovarian la descendenți, cu persistența și eliminarea îndelungată prin excreții (până la 979 de zile). În Australia, febra Q este endemică la canguri, de la care boala poate fi transmisă la ovine și alte animale domestice prin căpușa *Amblyomma triguttatum*. Căpușa de tufișuri *Mixodes holocyclas* intermediază transmiterea agentului patogen la vite și căpușa vitelor *Boophilus annulatus* devine infectantă prin fecalele sale, iar prin desicare și distrugere poate apoi fi inhalată de către om, ca pulbere uscată. *Păduchii, ploșnițele* și *puricii* pot deține, de asemenea, *Coxiella burnetii* și o pot excreta prin fecalele lor, timp de câteva luni, având astfel unele posibile implicații epidemiologice. Infecția cu *C. burnetii* a fost pusă în evidență la numeroase specii de mamifere sălbatice. Astfel, în Australia, sursa potențială, în afară de canguri, este reprezentată de unele specii de șobolani; în Maroc, *C. burnetii* este prezentă la iepurele sălbatic și la diverse specii de *murideae*; în Cehoslovacia, este prezentă la șobolani, șoarecii de casă, de pădure, șoareci de apă și vulpi. *Păsările* constituie, de asemenea, o sursă de agent patogen. Febra Q este prezentă printre *animalele domestice*, cu o frecvență variabilă cu zona geografică. Inițial, infecția animalelor domestice se produce în cadrul biocenozelor cu focalitate naturală, prin intermediul artropodelor.

În România, animalele domestice sunt principala sursă de agent patogen a îmbolnăvirilor umane. Se remarcă rolul bovinelor, ovinelor și caprinelor, la care, de cele mai multe ori, infecția evoluează asimptomatic, înregistrându-se avorturi în a doua perioadă a gestației. La acestea se adaugă porcinele, cămilele și cabalinele, ca surse potențiale de *C. burnetii*. În ultimul timp, au atras atenția sursele reprezentate de *câini* și *pisici*, contaminate prin consum de placente eliminate de animale bolnave sau prin înțepături de căpușe. Acestea elimină *Coxiella burnetii* prin excrete sau prin membranele placentare feline în momentul fătării (scurgeri sangvine, făt viabil sau mort). *C. burnetii* a fost izolată din sângele și laptele animalelor, din secrețiile nazale, urină, fecale, placentă, membranele fetale și secrețiile uterine. Avortonii animalelor contaminate conțin pe piele *C. burnetii*. Agentul patogen este, de asemenea, prezent în diferite produse: carne, lână, piei. *C. burnetii*, fiind prezentă în glandele mamare ale acestor animale, trece în lapte, în tubul digestiv, eliminându-se prin fecale. La vacă și capră, eliminarea rickettsiilor se face, îndeosebi,

prin lapte (5-18% din probele de lapte conţin *C. burnetii* în regiunile endemice). Caracteristică pentru *C. burnetii* este persistenţa de lungă durată la nivelul organismului gazdei în prezenţa anticorpilor specifici, care însă nu îl neutralizează.

Modurile şi căile de transmitere. În perioada acută a infecţiei, *C. burnetii* este eliminată prin secreţiile nazale, prin lapte, fecale, urină, secreţii vaginale. În perioada cronică, eliminarea *C. burnetii* are loc continuu sau intermitent, cel mai adesea prin secreţii şi excreţii ale glandei mamare, vagin sau prin fecale. Reactivarea infecţiei cronice, în perioada gestaţiei, este însoţită de multiplicarea *C. burnetii* la nivelul ţesuturilor placentare, şi animalele redevin eliminatoare de *C. burnetii* prin sânge, urină, fecale, secreţii nazale, lapte. Reactivarea infecţiilor cronice reprezintă, în cazul febrei Q, unul dintre mecanismele care asigură supravieţuirea şi difuzarea *C. burnetii*. O deosebită importanţă epidemiologică o constituie calea de eliminare placentară prin concentraţia ridicată a *C. burnetii* în ţesuturile placentare şi lichidele fetale, precum şi condiţiile favorabile de contaminare a omului sau animalelor pe cale aerogenă cu aerosolii formaţi în timpul parturiţiei. Prin lapte, *C. burnetii* se elimină luni şi ani de zile. Diseminarea prin fecale şi urină de către animalele domestice şi/sau sălbatice oferă posibilitatea contaminării unor produse, ca de exemplu furajele. Primul loc în transmitere îl ocupă pulberea rezultată din uscarea dejectelor, ţesuturilor placentare şi lichidelor fetale provenite de la animalele bolnave. *C. burnetii* a putut fi pusă în evidenţă în gunoiul de grajd, în aerul din adăposturile de oi, vaci sau capre, în solul şi în apa din zonele unde au staţionat animalele infectate.

Transmiterea agentului patogen la animale. În afară de posibilităţile de transmitere prin aerul sau alimentele contaminate, agentul patogen poate traversa bariera placentară de la mamă la făt. Căpuşele, din cele mai variate specii, care parazitează animalele sălbatice pot transfera *C. burnetii* la cele domestice şi de la un animal domestic la altul. Păsările se contaminează fie de la animalele domestice, consumând resturi de furaje contaminate, fie prin căpuşe. Între păsări, infecţia este transmisă tot prin căpuşe.

Transmiterea agentului patogen de la animale la om se poate realiza prin inhalarea pulberii rezultate din uscarea secreţiilor, urinei, fecalelor provenite de la rozătoarele sălbatice şi animalele domestice eliminatoare de *Coxiella burnetii*, precum şi din uscarea dejectelor căpuşelor infectate. Au fost descrise epidemii de febră Q prin inhalarea pulberii septice rezultate din paie sau bumbac, în urma contaminării cu praful din grajduri sau în timpul prelucrării lânii, blănurilor, precum şi la treieratul grânelor. Infecţia se poate produce şi în urma consumului de lapte proaspăt, nefiert, al produselor lactate nefermentate, al apei contaminate şi legumelor crude. Există, de asemenea, posibilitatea contaminării în urma scăldatului în bazine cu apă contaminată prin dejectele animalelor bolnave. *C. burnetii* poate pătrunde prin pielea lezată sau mucoasele oculare, ca urmare a îngrijirii animalelor, tranşării cărnii, prelucrării unor materii prime. Rareori este posibilă transmiterea *C. burnetii* prin înţeparea sau strivirea căpuşelor. Transmiterea pe cale transplacentară, deşi posibilă, nu are importanţă epidemiologică.

Transmiterea agentului patogen de la om la om este rară. Au fost descrise izbucniri de infecţie nosocomială având ca sursă de agent patogen bolnavii de febră Q (21). Contaminarea interumană poate fi realizată în urma îngrijirii bolnavilor de febră Q. S-a constatat o incidenţă crescută a anticorpilor anti-*C. burnetii* la personalul care lucrează în servicii de obstetrică.

Receptivitatea este generală. Febra Q se întâlneşte la ambele sexe şi la orice vârstă. Trecerea prin boală este urmată de instalarea imunităţii, persistenţa anticorpilor putând depăşi 20 de ani de la îmbolnăvire.

Factorii dinamizatori-favorizanţi. Îmbolnăvirile umane de febră Q sunt condiţionate de expunerea unor anumite categorii de populaţie la contactul cu animalele bolnave sau produselor acestora. În acest fel, febra Q se manifestă printr-un pronunţat caracter de boală ocupaţională, având o morbiditate crescută la populaţia activă adultă, de sex masculin (53). În unele zone geografice endemice din ţări ale Orientului Apropiat, febra Q poate evolua ca o boală a vârstei copilăriei. Caracterul ocupaţional se reflectă în faptul că febra Q se întâlneşte în mediul urban, la muncitorii din abatoare, fabrici de conserve şi întreprinderi de prelucrarea laptelui, pieilor, lânii, la personalul de laborator, printre studenţii facultăţilor de zootehnie. În mediul rural, boala a fost semnalată la mulgători, îngrijitori de animale, agricultori, personalul din sectoarele zootehnice. *Formele de manifestare a procesului epidemiologic* sunt atât sporadice, cât şi sub forma unor focare epidemice explozive (21). Majoritatea îmbolnăvirilor apar într-un interval scurt de timp, ca rezultat al contactului simultan al unui număr mare de indivizi receptivi cu o sursă comună de agent patogen. Curba dinamicii cazurilor creşte rapid, atinge un maxim, apoi scade într-un ritm mai lent. În unele condiţii, morbiditatea este trenantă, de tip endemic, atât pentru personalul unor unităţi zootehnice, cât şi în populaţia din localităţi rurale. Existenţa zonelor endemice a fost evidenţiată în unele teritorii din fosta URSS şi în Grecia, Italia, Iugoslavia, Cipru, Arabia Saudită etc. (50). Se cunosc şi contaminări accidentale de laborator, prin inhalarea aerosolilor septici care apar acolo, în urma manipulării culturilor de embrion de găină şi animalelor inoculate cu *C. burnetii*.

Semne clinice de recunoaştere

Infecţia umană cu *Coxiella burnetii* poate evolua: acut, cronic sau, cel mai frecvent, subclinic (12). *Perioada de incubaţie* variază în funcţie de doza de rickettsii şi de poarta de intrare (33). În condiţiile contaminării pe cale respiratorie, perioada de incubaţie variază între 7 şi 31 de zile, în medie 18-21 de zile. *Debutul* bolii este brusc, cu frison, febră 39-40°C, cefalee, ameţeli, dureri musculare, astenie, transpiraţii nocturne (49). În *perioada de stare*, febra rămâne ridicată (39-41°C), cu caracter neregulat, remitent, însoţită de transpiraţii (uneori profuze), cu o durată de 8-14 zile (maximum 3-4 săptămâni). La nivelul tegumentelor nu se instalează exantemul, fapt care diferenţiază febra Q de alte rickettioze. Mialgiile lombare şi de la nivelul gambelor sunt importante. Herpesul apare în 10% din cazuri (13).

Caracteristice sunt manifestările pulmonare sub formă de pneumonie atipică, cu expresie clinică discretă sau absentă, radiologic evidentă. Tusea, rar prezentă la debut, poate apărea din a 5-a zi de boală, fiind de obicei uşoară, uscată, neproductivă sau însoţită de expectoraţie săracă (40). Durerile toracice, întâlnite la peste 40% dintre pacienţi, sunt de tip nevralgic şi localizate substernal sau la locul leziunii pulmonare demonstrate radiologic. Modificările stetacustice pulmonare (raluri subcrepitante, respiraţie sufocantă) sunt inconstante şi reduse. Aparatul cardiovascular este, în mod obişnuit, moderat afectat cu hipotensiune uşoară şi modificări EKG în 30% din cazuri. Frecvent pot apărea semne de interesare hepatică sub forma unei hepatomegalii fără icter, dar cu teste de citoliză modificate. Evoluţia bolii este variabilă. Febra scade *in lizis* sau în *lizo-crizis* după 5-7-14 zile, dar uneori se poate prelungi până la 27-30 de zile. Curba termică este, în general, în platou; se întâlneşte însă şi aspectul bifazic. Imaginea radiologică poate persista 3-6 săptămâni. Convalescenţa este de lungă durată (săptămâni). Forme clinice rare sunt manifestările septicemice, pseudotuberculoase, pseudotifoidice şi nervoase (9). Infecţiile asimptomatice sunt frecvente, iar recăderile sunt posibile. Simptomele clinice severe, manifestate în cursul infecţiei cu *C. burnetii*, se pot prezenta ca: febră autolimitantă (2-14 zile), pneumonie, endocardită, hepatită, osteomielită, fenomene neurologice (encefalite, meningită aseptică, status toxic confuzional, demenţă, sindrom extrapiramidal) (34). Sunt semnalate caracteristici ale bolii la copii şi în contextul imunodeficienţelor grave din cadrul infecţiei HIV, leucemiei limfatice cronice, cancerului, în terapia cortizonică, dializa renală, transplant, graviditate şi alcoolismul cronic (5, 6, 23, 35).

Evoluţia bolii este de obicei favorabilă, cu letalitate redusă (0,5-1%) la persoane vârstnice sau ca urmare a preexistenţei şi concomitenţei unor leziuni cardiace (39). *Complicaţiile*, deşi relativ rare, pot include: endocarditele şi miocarditele, pericarditele, leziunile vasculare arteriale periferice, tromboflebitele, pleureziile, pneumotoraxul, complicaţiile nervoase (meningite, encefalite, mielite), uveitele, nevritele optice, orhita, hepatita, artrita, glomerulonefrita. Femeia gravidă poate înregistra avorturi spontane, naşteri premature, eventual malformaţii congenitale (43).

Infecţia cronică cu *C. burnetii* se manifestă prin endocardită sau hepatită cronică granulomatoasă (38). Endocardita din febra Q apare după o infecţie acută sau subclinică, fiind favorizată de leziuni valvulare anterioare, calcificări sau prezenţa de proteze (31). Intervalul între infecţia primară şi instalarea endocarditei poate fi lung, luni sau chiar ani de zile (3-20 ani) (45). Simptomatologia constă în febră moderată, transpiraţii, anemie, artralgii şi sufluri orificiale. Endocardita din febra Q nu diferă clinic de alte forme de endocardite bacteriene subacute, dar este mai dificil de diagnosticat, în special pentru că hemoculturile repetate sunt negative. Frecvent, infecţia cu *C. burnetii* evoluează *subclinic* sau cu stări febrile etichetate incorect, „gripă" sau „răceală". Diagnosticul este stabilit preponderent prin examenele de laborator şi paraclinice. La ovine, caprine şi bovine, infecţia cu *C. burnetii* evoluează adesea inaparent cu febră, diminuarea apetitului, tahicardie şi polipnee, conjunctivite sau cheratoconjunctivite; la animalele în lactaţie, se remarcă scăderea bruscă a producţiei de lapte. În ceea ce priveşte cabalinele, majoritatea animalelor bolnave prezintă simptome uşoare de gastroenterită catarală, tulburări cardiovasculare, febră. Animalele domestice rămân adesea purtătoare de *C. burnetii* şi eliminatoare de lungă durată. Frecvent, febra Q la animale însoţeşte avortul, fătări premature de feţi morţi, retenţie placentară, sterilitate.

Prevenţia

Măsurile de prevenţie generală se adresează, în principal, grupului din populaţie cu risc ocupaţional, cum sunt muncitorii din sectorul agrozootehnic, agricultorii, îngrijitorii de animale, zootehnicienii, personalul veterinar care vine în contact cu animalele bolnave, ca şi celor din diferite sectoare industriale, din abatoare, industria lânii, laboratoare, care vor respecta măsurile de protecţie individuală (47). Se vor utiliza echipamente de protecţie, se vor purta măşti şi ochelari. Toate aceste măsuri vor fi dublate de o susţinută activitate de educaţie. *Supravegherea epizootologică* a sectoarelor zootehnice, îndeosebi a celor recent organizate, cu efective animale de provenienţă eterogenă, trebuie să constituie o practică de rutină, dublată de instituirea unui control medical sistematic al personalului, îndeosebi iarna-primăvara, în condiţiile creşterii numărului de fătări şi avorturi. Se va informa sectorul medical privind posibilitatea existenţei febrei Q în sectoarele zootehnice şi corelarea cu îmbolnăvirile de tip ocupaţional, uneori cu tablou clinic puţin specific. Se vor extinde investigaţiile seroepidemiologice la om şi animale, pentru cunoaşterea răspândirii teritoriale şi a frecvenţei reale a infecţiei cu *Coxiella burnetii* (22). Se va urmări depistarea serologică sistematică a bolii înaintea intervenţiei pentru aplicarea protezelor valvulare. Pentru prevenirea răspândirii febrei Q în populaţie prin consum de alimente contaminate, se va folosi laptele fiert sau pasteurizat, iar derivatele vor fi preparate din acelaşi produs.

Prevenţia specială se va realiza prin utilizarea cloramfenicolului sau a tetraciclinelor, pentru persoanele cu risc de a fi expuse contaminării (2-3 g/zi, 4-8 zile). Deoarece prevenţia cu tetracicline exercită, în perioada de incubaţie, numai un efect rickettsiostatic, ceea ce nu face decât să prelungească perioada de incubaţie, se recomandă prevenţia „în fereastră", şi anume: tratament de 5-6 zile, apoi pauză 6-8 zile şi din nou tratament 4-6 zile. Prevenţia cu antibiotice se practică limitat, la persoane care au fost expuse contaminării, cum ar fi personalul laboratoarelor ce lucrează cu rickettsii (37). *Prevenţia specifică*. În anul 1941, Bengston realizează primele cercetări asupra capacităţii protectoare a unor vaccinuri anti-febră Q (1). Vaccinurile folosite pentru om şi animale s-au experimentat sub formă de suspensii de *C. burnetii* omorâte prin căldură sau formol (vaccinuri corpusculare faza I sau faza II); extracte chimice din corpii rickettsieni şi tulpini vii atenuate de *C. burnetii*. Deşi *vaccinul cu rickettsii omorâte* (corpuscular) are o capacitate imunogenă optimă, reacţiile adverse locale şi generale sunt frecvente şi uneori severe. *Vaccinul cu rickettsii vii atenuate* se prepară folosind mutante cu virulenţă atenuată, prin numeroase pasaje, pe medii de cultură, cum ar fi sacul vitelin de ou embrionar. Asemenea tulpini au dovedit stabilitate şi imunogenitate ridicată şi pot fi administrate pe cale subcutanată, scarificare sau pe cale orală. Reacţiile adverse sunt minore, chiar şi la persoanele care au fost

în contact cu *C. burnetii*. *Vaccinul preparat din fracțiuni antigenice*, obținute prin ultrasonare, solvenți organici, acid tricloracetic ş.a., s-a dovedit, experimental, imunogen şi slab reactogen. În România, s-a experimentat un *vaccin solubil*, preparat dintr-o tulpină de *C. burnetii* prin extracție cu acid tricloracetic, administrat în 3 inoculări subcutanate, la 7 zile interval, cu o revaccinare la 1-2 ani (36). Conversia serologică postvaccinală a fost de 85-100%. Vaccinopreventia interesează îndeosebi grupurile cu risc crescut la infecția cu *Coxiella burnetii*, cum sunt: veterinarii, zootehniştii, lucrătorii din abatoare, industria laptelui, studenți şi cadre din sectorul veterinar, persoane cu afecțiuni cardiace (endocardite) provenind din zonele endemice (20).

Combaterea

Ancheta epidemiologică va permite depistarea *bolnavilor* de febră Q, declararea lor obligatorie şi izolarea lor în secțiile de boli infecțioase (14). Se va proceda la decontaminarea în focar şi la nivelul spitalului a sputei, urinei, fecalelor bolnavului, lenjeriei de corp şi de pat, veselei. La externare, se va face decontaminarea terminală a camerei în care a sta bolnavul, prin formolizare. Se vor lua măsuri de protecție a medicilor care asistă la naşterile femeilor bolnave de febră Q. *Suspecții* vor fi tratați ca şi bolnavii până la infirmarea diagnosticului. *Contacții* bolnavilor vor fi supravegheați 21 de zile, excluzându-se etiologia rickettsiană, pe baza datelor de laborator şi a conjuncturii epizooto-epidemiologice. În colectivitățile în care s-au declarat îmbolnăvirile, vor fi efectuate examene serologice la toate persoanele, în scopul depistării foştilor bolnavi şi a infecțiilor asimptomatice. Se va încerca izolarea *C. burnetii* de la animalele domestice, de la căpuşele recoltate, de la acestea şi de la mamiferele sălbatice, din zonele cu focare naturale. Animalele bolnave vor fi izolate cu limitarea, pe cât posibil, a deplasării lor, mai ales în perioada fătărilor şi cel puțin 20 de zile după fătare. Se vor interzice adăpostirea animalelor şi trecerea lor prin oraşe. În cazuri cu totul excepționale, se procedează la sacrificarea animalelor puternic eliminatoare de *C. burnetii*, dacă acestea sunt generatoare de numeroase îmbolnăviri umane. Animalele vor naşte în boxe sau secții de maternitate, asigurându-se distrugerea placentei şi învelitorilor fetale, prin ardere sau îngropare. Se va practica decontaminarea tuturor produselor patologice (excrete, membrane fetale, placenta etc.) şi a ustensilelor cu care s-au manipulat aceste produse (clorură de var 10%, hidroxid de sodiu 5% sau formol 2%). Pământul (pardoselile) din grajduri se va trata cu clorură de var 20%, iar pereții cu var obişnuit. Este obligatorie neutralizarea vehiculelor cu care s-au transportat animalele bolnave, a materiilor prime ca lâna, piei etc. Laptele va fi supus fierberii sau pasteurizării, sub control veterinar, imediat după mulgere şi depozitarea lui în bidoane sigilate. În regiunile enzootice, brânzeturile nu vor fi preparate decât din lapte fiert şi se va interzice manipularea cărnii cu risc de a fi contaminată, iar cea provenită de la animalele sacrificate de necesitate va fi tratată termic prin fierbere sau autoclavare (47).

Bibliografie

1. Ackland J.R. *et al.*: Vaccineprohylaxis of Q fever. A flow-up study of the efficacy of Q-Vax (CSL) 1985-1990; *Med. J. Australia*, 1994, 160, 11, 704-708.
2. Antonion M. *et al.*: The seroprevalence of ten zoonoses in two villages of Crete, Greece; *Europ. J. Epidemiol.*, 1995, 11, 4, 415-423.
3. Barcan N. *et al.*: Un focar de febră Q, apărut într-o colectivitate de muncitori; *Viața Med.*, Bucureşti, 1983, 30, 75-76.
4. Baric D., Vrkic L.: *Q-fever in the Zadarregion (Serbo Croatian)*; Lijecricki Vjesnik, 1995, 117, 3-4, 80-85.
5. Belec L. *et al.*: *Coxiella burnetii* infection among subjects infected with HIV type 1 in the Central African Republic; *European J. Clin. Microbiol. Infect. Diseas.*, 1993, 12, 10, 775-778.
6. Bental T. *et al.*: Chronic Q fever of pregnancy presenting as *Coxiella burnetii* placentitis: Successfully outcome following therapy with erytromycin and rifampicin; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 5, 1318-1321.
7. Brootros B.A. *et al.*: *Coxiella burnetii* antibody prevelances among human population in N-E Africa determined by enzyme immunoassay; *J. Trop. Med. Hyg.*, 1995, 98, 3, 173-178.
8. Brougui P., Dupont H.T. *et al.*: Fièvre Q chronique. Quatre-vingt cas en France, dont vingt-sept sans endocardite; *JAMA*, 5, 45, 554-560.
9. Buzueanu R., Slivinschi R. *et al.*: Encefalita, complicație precoce într-un caz de febră Q; *Viața Medicală*, Bucureşti, 1983, 25, 121-122.
10. Chen H.L. *et al.*: Q fever in Taiwan; *Chinese Medical Journal*, 1994, 54, 1, 1-6.
11. Corneiciuc I. *et al.*: Cazuri sporadice de febră Q; *Viața Medicală*, Bucureşti, 1980, 27, 515-516.
12. Derrick E.: Q fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation; *Med. J. Aust.*, 1937, 2, 281-283.
13. Derrick E.: *Rickettsia burnetii*: the cause of a fever; *Med. J. Aust.*, 1989, 1, 14-16.
14. Dindinand G., Vaillant V. *et al.*: Enquête séro-épidémiologique de la fièvre Q en Charente; *Méd. Mal. Infect.*, 1990, 20, 11, 546-554.
15. Drăghici O. *et al.*: Focar de febră Q într-o unitate zootehnică; *Microbiologia*, Bucureşti, 1972, 2, 109-110.
16. Dupont H.T. *et al.*: Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii, Rickettsia conorii* and *Rickettsia typhi* in sever African countries; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 5, 1126-1133.
17. Engelhart S. *et al.*: Q fever endemic in the Palatinate; *Pneumologie*, 1992, 46, 4, 153-157.
18. Fhibon M.: Apport de la biologie moléculaire dans la détection de *Coxiella burnetii*; *Méd. Infect.*, 1992, 22, 59-61.
19. Ho T. *et al.*: Isolation of *Coxiella burnetii* from dairy cattle and ticks and some characteristis of the isolates in Japan; *Microbiol. Immunol.*, 1995, 39, 9, 663-671.
20. Ivan A., Azoicăi D. *et al.*: Vaccinarea antifebră Q. În: *Vaccinologie*; Ed. Polirom Iaşi, 1995, 183-184.

21. Ivan A., Azoicăi D., Grigorescu R.: *Epidemiologie generală şi specială*; Ed. Polirom Iaşi, 1996.
22. Kelly P.Y. *et al.*: Q fever in Zimbabwe. A review of the diseases and the results of a serosurvey of humans, cattle, goots and dogs; *Sourth African Med. J.*, 1993, 83, 1, 21-25.
23. Leonetti F. *et al.*: Chronic Q fever in hemodialysis patients; *Nephron*, 1994, 67, 2, 231-233.
24. Levette F.H., Clark W.: Observations on the epidemiology of Q fever in Northern California; *JAMA*, 1981, 3, 10, 245-306.
25. Levasque B. *et al.*: Seroepidemiologic study of three zoonoses (leptospirosis, Q fever and tularemia) among trappers in Quebec, Canada; *Clin. Diag. Labor. Immunol.*, 1995, 2, 4, 496-498.
26. Levy P.Y., Raoult D.: La fièvre Q; *Lettre infectiologue*, 2000, 15, 4, 145-158.
27. Liberman D. *et al.*: Q fever pneumonia in the Neger region of Israel; *J. Infect.*, 1995, 30, 2, 135-140.
28. Liserak I., Rehacek Y.: Q-fever occurance and significance of theis disease in the Czech Republic and Slovak Republic; *Veterinari Medicina*, 1996, 41, 2, 45-63.
29. Literak I.: Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in blood donors in the Czech Republic; *Central Europ. J. Publ. Health.*, 1994, 2, 1, 52-54.
30. Macellaro A. *et al.*: A survey of Q-fever in Sweden; *Europ. J. Epidemiol.*, 1993, 9, 2, 213-216.
31. Maillet J.M. *et al.*: *Coxiella burnetii* endocarditis on bioprosthesis. Apropos of a case; *Arch. Malad. Coeur Vaisseaux*, 1996, 89, 1, 95-97.
32. Marrie T.J., Pollok P.T.: Seroepidemiology of Q fever in Nova Scotia: evidence for age dependent cohorts and geographical distribution; *Europ. Epidemiol.*, 1995, 11, 1, 47-54.
33. Marrie T.J. *et al.*: Route of infection determines the clinical manifestations of acute Q fever; *J. Infect. Dis.*, 1996, 173, 2, 484-487.
34. Marrie T.J.: *Coxiella burnetii* (Q fever). În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2043-2050.
35. Moutes M. *et al.*: *Coxiella burnetii* infection in subjects with HIV infection and HIV infection in patients with Q fever; *Scandinav. J. Infect. Dis.*, 1995, 27, 4, 344-346.
36. Crăcea E., Popovici V.: Vaccinarea în febra Q. În: *Febra Q la om şi animale*; Ed. Ceres, Bucureşti, 1975, 150-152.
37. Perry S. *et al.*: Minimizing the risk of Q fever in the hospital setting; *Canad. J. Infect. Control*, 1994, 9, 1, 5-8.
38. Pilly E.: Rickettsioses-Coxielloses. Fièvre Q. În: *Maladies Infectiouses*; Pilly E (ed.), éd. par l'Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale, 1997, 295-299.
39. Raoult D., Levy P.Y., Dupont H.T. *et al.*: Q fever and HIV infection; *AIDS*, 1993, 7, 81-86.
40. Raoult D., Marrie T.: Q fever; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 20, 489-496.
41. Reimer L.G.: Q fever; *Clin. Microbiol. Reviews*; 1993, 6, 3, 193-198.
42. Ross C., Morrow P.S.: Q fever: au issue in occupational health and safety? Au overview of the methods of control and the effects of *Coxiella burnetii* on the human host; *J. Royal Society Health*, 1994, 114, 3, 151-152.
43. Ruiz-Contreras J. *et al.*: Q fever in children; *Amer. Dis. Children*, 1993, 147, 3, 300-302.
44. Sauzo J.M. *et al.*: Q fever: prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in the Basque country; *Intern. J. Epidemiol.*, 1993, 22, 6, 1183-1188.
45. Siegman-Igra Y., Kraufman O., Keysary A. *et al.*: Q fever endocarditisin Israel and a worldwide review; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1997, 29, 41-49.
46. Stein A., Raolt D.: Phenotypic and genotypic eterogenicity of neight new human *C. burnetii* isolates; *Acta Virol.*, 1992, 36, 7-12.
47. Teodorovici Gr.: Febra Q. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Teodorovici Gr., Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 331-339.
48. Tellez A., Sainz C., Echevarria C. *et al.*: Q fever in Spain: Acute and chronic cases, 1981-1985; *Rev. Infect. Dis.*, 1988, 10, 198-202.
49. Tissot Dupont H. *et al.*: Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases; *Amer. J. Med.*, 1992, 93, 4, 427-434.
50. Tissot-Dupont H., Torres S.: Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind; *Am. J. Epidemiol.*, 1999, 150, 1, 67-75.
51. Tselentis Y. *et al.*: Q fever in the Greek Island of Crete: epidemiologic, clinical and therapeutic data from 98 cases; *Clinic. Infect. Dis.*, 1995, 20, 5, 1311-1316.
52. Thiele D., Willeams H.: Is plasmid differentiation of *Coxiella burnetii* in acute and chronic isolates still valid?; *Europ. J. of Epidem.*, 1994, 10, 4, 427-343.
53. Thomas D.R. *et al.*: The risk of acquiring Q feveron farms: a seroepidemiological study; *Occupat. and Envirounm. Med.*, 1995, 52, 10, 644-647.
54. Tylewska-Wierzbsnowska S. *et al.*: Epidemics of Q fever in Poland in 1992-1994; *Rocziki Akademii Medycynei W Bialymstoku*, 1996, 41, 1, 123-128.
55. Valkova D., Kazar Y.: A new plasmid common to *C. burnetii* isolates associated with acute and chronic Q fever; 1995, 125, 275-280.
56. Voiculescu M.Gh.: Febra Q. În: *Boli infecţioase*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 2, 685-692.
57. Wang J.H. *et al.*: Acuse Q-fever: first case report in Taiwan; *J. of the Formosan Med. Assoc.*, 1993, 92, 10, 917-919.
58. Wildman M., Ayres J.G.: Long term vascular complications of *Coxiella burnetii* infection; *BMJ*, 2000, 320, 7226, 58-59.
59. *** Q fever outbreak – Germany, 1996; *MMWR*, 1997, 46, 2, 29-33.
60. *** Caprine associated Q feverin Newfoundland; *CCDR*, 2000, 26, 17-19.

Febra butonoasă

Doina Azoicăi

Date generale

Febra butunoasă este o rickettsioză umană, cu focalitate naturală, având ca agent etiologic *Rickettsia conorii* transmis prin căpuşe, şi se manifestă clinic prin febră, exantem şi leziune caracteristică la locul de inoculare, având o răspândire sporadico-endemică, şi uneori epidemică. Febra butonoasă a primit în decursul timpului variate denumiri, cum ar fi: febra escaro-nodulară, febra de Marsillia, tifos de vară, exantem infecţios epidemic, febra lui Conor şi Bruch, tifos de Kenya, tifos de căpuşe din Africa de sud, tifosul de căpuşe din India.

Boala a fost descrisă, pentru prima dată, în Tunisia, de către Conor şi Bruch, în 1910, iar în 1928, Olmer şi Pieri evidenţiază, la cazurile apărute în sudul Franţei, rolul pe care îl deţine căpuşa câinelui în producerea îmbolnăvirilor (20, 25). Ulterior, *R. conorii* a fost identificată în India, Pakistan, Israel, Rusia, Georgia, Ukraina, Etiopia, Kenya, sudul Africii, Maroc şi sudul Europei. În România, Serafidi semnalează boala în 1910, iar în 1931, G. Bârzănescu şi V. Vasiliu descriu manifestările clinice ale acesteia (8). Patogenia şi modul de transmitere a rickettsiei au fost studiate de către D. Combiescu şi G. Zotta, iar Bălteanu, Lupaşcu şi Marinescu au descris manifestările caracteristice la cazurile apărute după 1948 (5, 6).

Răspândirea febrei butonoase, de tip endemic, este evidenţiată în zonele litoralului mediteranean (sudul Franţei, Spania, Africa de Nord, Italia, Grecia, Turcia, Israel), al Mării Negre (România, Bulgaria, Crimeea şi ţărmul caucazian) şi al Mării Caspice. Pe continentul african, boala se manifestă sub forma unor cazuri sporadice sau focare epidemice, mai ales în perioada de dezvoltare a vectorului, cu un maxim în sezonul călduros, spre deosebire de tifos, când repartiţia sezonieră este în perioadele cu temperaturi mai scăzute. Distribuţia geografică a cazurilor de febră butonoasă este de fapt cea a căpuşei *Rhipicephalus sangvineus*. În perioada 1970-1980, s-a remarcat o creştere a incidenţei febrei butonoase în diverse ţări şi, în mod particular, în Spania, Franţa, Italia, Israel şi Australia. Recent, boala a fost descrisă China, Thailanda, Japonia, Mexic, Australia şi Zimbabwe (21, 30).

În prezent, incidenţa medie anuală în zonele endemice (de exemplu, Franţa) este estimată la 50 cazuri $^{0}/_{0000}$ loc., iar rata deceselor la cazurile spitalizate este de 1,4-5,6% (15, 18). În România, după epidemia de la Bucureşti şi Constanţa, din 1948, incidenţa cazurilor a scăzut, astfel încât, după anul 1959, au fost raportate 1-2 cazuri/an (25). În 1983 şi 1986 au fost semnalate focare epidemice în aceleaşi zone ale ţării, ceea ce a demonstrat existenţa fenomenelor de persistenţă a focalităţii naturale, atât prin transmiterea transovariană a rickettsiei la diversele generaţii de căpuşe, cât şi prin existenţa cazurilor subclinice (1, 3).

Agentul etiologic

Rickettsia conorri este o bacterie strict intracelulară din familia *Rickettsiaceae*, cu aspect polimorf, care se aseamănă antigenic cu *R. australis, R. siberica* şi *R. rickettsii*, formând, în cadrul febrelor de căpuşe, un subgrup special (8, 17). Diferenţierea se realizează prin caracteristicile antigenice speciale de tip, diagnosticul fiind posibil prin testele serologice reprezentate de reacţia de fixare a complementului, testul de microaglutinare şi imunofluorescenţă (18, 31). Structura proteică a antigenelor de suprafaţă determină specificitatea de specie şi fiecare tulpină deţine epitopi specifici, ceea ce diferenţiază diversele epidemii de febră butonoasă (febra butonoasă de Israel, febra de Astrahan) (12, 29). Agentul patogen este colorabil prin metodele Giemsa, Gracian, Macchiavello şi poate fi cultivat în sacul vitelin al embrionului de găină şi în culturile de ţesuturi cu plasmă coagulată şi celule de mamifere. Este prezent în celulele epiteliale şi în măduva sternală, având o localizare intracitoplasmatică. Prin inoculare experimentală intraperitoneală la cobai, *R. conorii* determină o boală febrilă cu periorhită (20). Rickettsia rezistă 18 luni în organismul căpuşei, dar este sensibilă la cloramfenicol, antibioticele din grupa tetraciclinelor şi fluoroquinolone. Căpuşele, care se pot infecta în toate stadiile de metamorfoză, pot transmite agentul patogen descendenţilor pe cale transovariană, fără a prezenta manifestări de infecţie aparentă. În organismul acarianului adult, rickettsia poate hiberna de la un anotimp la altul, transmiţându-se continuu la descendenţi, ceea ce asigură astfel caracterul de *focalitate naturală* în febra butonoasă (32). Menţinerea endemicităţii infecţiei nu este condiţionată de existenţa surselor printre vertebrate sau ale celor umane. Omul constituie o etapă accidentală în evoluţia infecţiei în natură. „Poarta de intrare" a rickettsiei în organism este la nivelul tegumentelor intacte, prin plaga înţepătă de vector şi leziunile de grataj de la nivelul pielii, mucoasei oculare, nazale şi bucale (11).

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată, în Europa, de căpuşa *Rhiphicephalus sangvineus, Rh. bursa* şi de alţi vectori specifici diverselor zone geografice: *Rh. sangvineus, Rh. pulchellus* (Etiopia), *Rh. appendiculatus, Rh. evertsi, Amblioma evertsi, Hyaloma aegyptium, Haemaphysalis leachi* (Africa australă). La aceste specii, *R. conori* este prezentă în tubul digestiv, hipoderm şi ovare, fiind activă în regiunile unde temperatura medie anuală este de 10-11°C (26). În zone din Africa australă, sursele pot fi reprezentate şi de unele *rozătoare sălbatice*, iar în Europa, de *câine, alte animale domestice, păsări* (9).

Transmiterea rickettsiei la om se realizează prin *modul direct*, în urma înțepăturii sau strivirii căpușei pe tegumente, sau *indirect*, la nivelul mucoaselor, prin mâna contaminată. Transmiterea naturală interumană nu este posibilă. Deoarece în lunile călduroase ale anului, căpușele adulte se găsesc în număr mare prin mărăcinișuri, iarbă, grajduri, ele pot ataca câinele sau turiștii care călătoresc, de exemplu, în zonele endemice. În acest ultim caz, boala poate apărea la întoarcerea în țara de origine, ceea ce explică existența unor cazuri sporadice „de import" în zone unde *R. conorii* nu este endemică (27). Este menționată și posibilitatea contaminării profesionale la cei care lucrează în laboratoare unde este vehiculat materialul biologic respectiv. *Receptivitatea* populației este generală, dar, prin caracteristicile de focalitate naturală, expunerea poate fi mai crescută la persoanele care pătrund accidental în aceasta (turism, păstori, vânători etc.) sau în timpul activităților profesionale în zone cu risc (grădinari, agricultori, lucrători sezonieri, îngrijitori de câini). Imunitatea dobândită în urma trecerii prin boală asigură o protecție ulterioară, care nu este totdeauna solidă și de lungă durată (4, 20).

Manifestările procesului epidemiologic sunt sporadico-endemice în teritoriile unde dezvoltarea vectorului este posibilă prin condițiile specifice de mediu. Se pot semnala focare epidemice, cu un număr redus de îmbolnăviri, mai ales cu caracter familial, de cartier sau colectivitate. Succesiunea îmbolnăvirilor poate apărea la intervale neregulate, fiind caracteristic fenomenul de sezonalitate (primăvară-vară) (7).

Semne clinice de recunoaștere

Înțepătura de căpușe este indoloră și, în acest caz, vectorul poate rămâne atașat de tegumente cel puțin 20 de ore, cu risc de a produce contaminarea. *Incubația* poate avea o durată medie de 7, minimum 3 și maximum 20 de zile.

După o *invazie* de 3-5 zile, se instalează *debutul* caracterizat prin febră (39°C), curbatură, cefalee intensă (56% din cazuri) și algii difuze (artralgii, mialgii, rahialgii – 36% cazuri), astenie, epistaxis, vărsături, constipație sau diaree (23). La examenul obiectiv se remarcă în 50% din cazuri, la nivelul porții de intrare, apariția unei escare negre înconjurate de o zonă congestivă denumită „pata neagră". Poate fi localizată la nivelul pliurilor cutanate și, fiind incoloră, roșie sau negricioasă, poate fi confundată cu furuncule sau escoriații. Adenopatia regională poate însoți leziunile locale. Contaminarea mucoasei conjunctivale este remarcată prin congestie intensă, cu edem al pleoapei și adenopatie (15). *Perioada de stare* se remarcă prin manifestări generale, cutaneo-mucoase, extracutanate și semne biologice. Tabloul clinic este dominat de febră (100% cazuri), exantem (97%) și prezența, la locul de inoculare, a „petei negre" (72%) (17). Manifestările generale din perioada de debut se amplifică, dominând astenia, hipotensiunea arterială, cu o scădere importantă în greutate (10% din greutatea corporală) (30) (Tabelul I). La nivelul tegumentelor și mucoaselor se remarcă, în principal, un exantem local, reliefat, generalizat și variabil în intensitate, care cuprinde inclusiv palmele și plantele. Uneori poate avea caracter nodular sau purpuric (mai ales la nivelul membrelor inferioare), ceea ce poate constitui un semn de gravitate. Atingerea mucoaselor este mai puțin frecventă și se exprimă printr-o conjunctivită unilaterală, care poate reprezenta poarta de intrare a agentului patogen în absența „petei negre". Manifestările extracutanate au o intensitate variabilă, condiționează prognosticul bolii. Astfel, insuficiența renală este rară (6%). Hepato- și splenomegalia se remarcă mai frecvent la copii, iar ca semn de gravitate pot apărea hemoragii digestive determinate de ulcerații gastrice specifice. Manifestările neurologice se evidențiază prin semnele caracteristice atingerii meningiene, dar LCR-ul este normal și rareori poate să apară o meningită limfocitară (11%). Formele grave se manifestă prin instalarea unui sindrom confuzional (10%), comă, crize convulsive și atingerea nervului acustic. La nivel cardiac pot să apară manifestările electrocardiografice din cursul unei miocardite (11%), însoțite de bradicardie în cazul formelor clinice maligne. Flebita membrelor inferioare poate să se complice cu embolie pulmonară (10).

În primele zile sunt prezente trombopenia și leucopoenia, însoțite de hiperleucocitoză, cu creșterea polimorfonuclearelor. Transaminazele sunt modificate, iar hiponatremia și hipocalcemia sunt inconstant prezente (13). *Evoluția bolii* este variabilă, între 10 și 14 zile și 7 și 15 zile, mai ușoară la copii, pe o durată mai scurtă de timp (10 zile), vindecarea fiind frecventă (24). În zonele endemice, infecțiile sunt subclinice. Prognosticul este favorabil, letalitatea este redusă, cu excepția bolnavilor vârstnici sau a celor cu afecțiuni organice preexistente. *Complicațiile* sunt rare și se manifestă sub forma unor pneumonii, flebită, nefrită, artrită.

Prevenția

Prevenția generală constă în acțiunile de protecție pentru evitarea contactului cu căpușele sau prin distrugerea acestora din zonele unde se pot adăposti. În această situație se utilizează insecticide remanente sau petrol. Se recomandă un amestec de DDT 5% și HCH (izomer gama) în concentrație de 1% în petrol (20). Acarienii care parazitează câinele sunt îndepărtați prin tratarea părului acestora cu DDT (1%) și HCH (0,5%) (22). *Prevenția specială* cu antibiotice se recomandă în cazul în care înțepătura căpușei s-a produs, iar durata de atașare a acesteia a fost de cel puțin 20 ore. La adult, se pot administra: tetraciclină (2-3 g/zi), cloramfenicol, doxycilină (200 mg/zi x 3 zile), iar în caz de alergie sau contraindicații, se utilizează chinolone (ofloxacină, pefloxacină, ciprofloxacină) (16, 19). La copil și femeia gravidă se recomandă, fără risc, administrarea unui macrolid (josamycina). *Prevenția specifică* nu este posibilă pentru protecția față de *R. conorii*, deoarece preparatele vaccinale disponibile nu pot fi administrate la om (24).

Combaterea

Ancheta epidemiologică este obligatorie pentru fiecare caz ce va fi spitalizat și declarat nominal. Este importantă precizarea locului de proveniență a bolnavului, existența și a altor cazuri în anturajul acestuia (familie, cartier, colectivitate), cât și a câinilor posibil parazitați. Dezinsecția și igienizarea în focar a efectelor bolnavului sau a câinilor permit distrugerea surselor potențiale și întreruperea transmiterii rickettsiilor. Educația pentru sănătate a populației este necesară în cadrul acțiunilor de prevenție și combatere a febrei butonoase.

Tabelul I
Semne clinice şi de laborator în febra butonoasă şi alte rickettsioze febrile cu exantem (după D.H. Walker – 30)

Manifestări	Febra pătată a Munţilor Stâncoşi (%)	Febra butonoasă (%)	Febra africană de căpuşă (%)
Febră	99-100	100	100
Cefalee	79-91	56	–
Exantem cutanat	88-90	72	30
„Pată neagră”	<1	0	100
Escare multiple	0	36	60
Mialgie	72-83	–	60
Greţuri/vărsături	56-60	–	–
Dureri abdominale	34-52	–	–
Exantem peteşial	45-49	10	–
Conjunctivită	30	–	–
Limfadenopatie	27	–	90
Stupoare	21-26	–	–
Diaree	19-20	–	–
Edeme	18-20	–	–
Ataxie	5-18	–	–
Meningism	18	11	–
Splenomegalie	14-16	6	–
Hepatomegalie	12-16	13	–
Icter	8- 9	2	–
Pneumonie	12-17	–	–
Tuse	33	10	–
Dispnee	–	21	–
Comă	9-10	–	–
Şoc/hipotensiune	7-17	–	–
Aritmie	7-16	–	–
Miocardită	5-26	11	–
Deces	4-8	2,5	–
Trombocitopenie	32-52	35	–
Anemie	5-24	–	–
Hiponatriurie	19-56	25	–
Azotemie	12-14	6	–
Creşterea nivelului aspartat aminotransferazei	36-62	39	–

Bibliografie

1. Bătrînu S.: Consideraţii clinico-epidemiologice asupra a 21 cazuri de febră butonoasă la Constanţa; *Viaţa Medicală*, Bucureşti, 1988, 35, 75.
2. Bârzănescu G., Vasiliu V.: O nouă febră eruptivă în România, febra exantematică; *Rev. Şt. Med.*, Bucureşti, 1931, 8, 1064-1068.
3. Bocârnea C., Cracea E.: Febra butonoasă în actualitate; *Viaţa Medicală*, Bucureşti, 1986, 33- 29-32.
4. Cillari E., Milano S., D'Agostino P. *et al.*: Depression of CD_4 T cell subsets and alteration in cytokine profile in boutonneuse fever; *J. Infect. Dis.*, 1996, 174, 5, 1051-1057.
5. Combiescu D.: Sur une épidémie de fièvre exanthématique: fièvre boutonneuse ou fièvre escharo-nodulaire; *Arch. Rom. Path. Exp.*, Bucureşti, 1992, 2, 23-25.
6. Combiescu D., Dumitrescu N., Russ M.: Consideraţii epidemiologice asupra unor cazuri de febră butonoasă ivite în ultimii 41 de ani; *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, Bucureşti, 1953, 1-2, 99-102.
7. Conor A., Bruch A.: Une fièvre éruptive observée en Tunisie; *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1910, 2, 492.
8. Constantinescu N., Marinescu Gh.: Febra butonoasă, în *Elemente de inframicrobiologie specială*, sub red. Şt.S. Nicolau, Ed. Medicală, Bucureşti, 1962, 738-740.
9. Dancourt M., Raoult D.: Les rickettsioses (I). Les fièvres éruptives; *Rev. Pract.*, 1992, 6, 194, 71-78.
10. Dignot-George F., Teysseire N., Mutin M.: *Rickettsia conorii* infection enhances vascular cell adhesion molecule and intercellular adhesion molecule dependent mononuclear cell adherence to endothelial cells; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175, 5, 1142-1152.
11. Dimitriu Şt.M.: Rickettsioze. În: *Boli infecţioase şi epidemiologie*; Şt.M. Dimitriu, Gr. Teodorovici, A. Ivan, IMF Iaşi, 1986, 314-325.
12. Eremeeva M.E., Beati L., Makorova V.A. *et al.*: Astrakhan fever rickettsiae: antigenic and genotypic analysis of isolates obtained from human an *Rhipicephalus pumilio* ticks; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1994, 51, 697-706.

13. LaScola B., Raoult D.: Current approches to diagnosis of old and new rickettsial diseases; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 2715-2727.
14. Marinescu Gh.: Febra butonoasă la copil; *Pediatria*, Bucureşti, 1955, 2, 42-467.
15. Pilly E.: Fièvre boutonneuse. În: APPIT, *Maladies infectieuses*, ediţia a XII-a, 2M2, Paris, 1992, 429-431.
16. Raoult D., Gallais H., De Micco C. *et al.*: Ciprofloxacin therapy for Mediterranean spotted fever; *Anticrob. Agents Chemother.*, 1986, 30, 606-607.
17. Raoult D., Brouqui P., Roux V.: A new spotted – fever-group rickettsiosis; *Lancet*, 1996, 348, 412-418.
18. Raoult D., Roux V.: Rickettsioses as paradigms of new or emerging infection disease; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1997, 10, 694-719.
19. Ruiz-Beltran R., Herrero-Herrero J.I.: Evaluation of ciprofloxacin and doxycyline in the tratment of Mediterranean spotted fever; *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1992, 11, 427-431.
20. Teodorovici Gr.: Febra butonoasă. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 340-343.
21. Tissot-Dupont H., Brouqui P., Faugere B. *et al.*: Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii, Rickettsia conorii* and *R. typhi* in seven African countries; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 1126-1133.
22. Toma R.: Consideraţii clinico-epidemiologice şi de profilaxie asupra febrei butonoase în Bucureşti; *Viaţa Med.*, Bucureşti, 1967, 5, 331-334.
23. Vâţă A.: *Curs de boli infecţioase*; IMF Iaşi, 1971, 358-360.
24. Vishwanath S., Mc.Donald G.A., Watkins N.G.: A recombinant *Rickettsia conorii* vaccine protects Guinea pigs from experimental boutonneuse fever and Rocky Montain spotted fever; *Infect. Immun.*, 1990, 58, 646-653.
25. Voiculescu M.Gh.: Febra butonoasă. În: *Boli infecţioase*, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 680-684.
26. Zmeev G.I.: *Epidemiologia*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1959, 529-531.
27. Walker D.H., Fishbein D.B.: Epidemiology of rickettsial diseases; *Eur. J. Epidemiol.*, 1991, 7, 237-245.
28. Walker D.H., Liu Q.H., Yu X.J. *et al.*: Antigenic diversity of *R. conorii*; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992, 47, 78-86.
29. Walker D.H., Feng H., Saada J. *et al.*: Comparative antigenic analysis of spotted fever group rickettsiae from Israel and other closely related organism; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1995, 52, 569-576.
30. Walker D.H., Raoult D.: *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group rickettsiae. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. , ediţia a V-a, 2000, 42, 2035-2042.
31. Woodward Th.E.: Infections à rickettsies. În: *Principes de médecine interne*, T.R. Harrison (coord.), ediţia a V-a, Médecine – Sciences, Flammarion, Paris, 1992, 753-762.
32. *** WHO, Working Group on Rickettsial Diseases. Rickettsioses: a continuing disease problem; *Bull. WHO*, 1982, 60, 157-164.

Febra pătată a Munţilor Stâncoşi

Ioan Stelian Bocşan

Date generale

Febra pătată a Munţilor Stâncoşi este cea mai gravă şi mai frecvent semnalată rickettsioză în SUA (1, 2, 4, 5, 7, 8). Boala, produsă de *Rickettsia rickettsii*, se caracterizează clinic prin debut brusc, cu febră, cefalee şi mialgii, exantem generalizat, de aspect rujeoliform intens, cu evoluţie clinică de 1-2 săptămâni în lipsa tratamentului, iar epidemiologic, cu transmiterea prin căpuşe ixodide. Prognosticul vital al bolii depinde de precocitatea şi corectitudinea diagnosticului şi ale tratamentului antiinfecţios (2, 8). Boala a fost prima dată identificată, în 1575, în Snake River Valley, din Idaho, SUA, fiind numită iniţial „pojar negru", sugestiv pentru aspectul exantemului. Agentul etiologic a fost identificat de H.T. Ricketts, care a făcut prima descriere epidemiologică a bolii, inclusiv a rolului căpuşei vectoare. Numele de febră pătată a Munţilor Stâncoşi este legat doar de locul primelor investigaţii. Din 1720, se ştie că zonele cu cea mai mare frecvenţă a bolii sunt altele decât Munţii Stâncoşi (1, 8).

Agentul etiologic

Febra pătată a Munţilor Stâncoşi este produsă de *Rickettsia rickettsii*, bacterie de dimensiuni mici (0,1 x 0,5-0,2 x 1 μm), cu habitat obligatoriu intracelular. *Rickettsia rickettsii* face parte din genul *Rickettsia* al tribului bacterian *Rickettsieae* din familia *Rickettsiaceaea*, ordinul *Rickettsiales*. Este reprezentantul caracteristic al grupului celor 15 agenţi microbieni cauzali ai febrelor pătate, de care diferă prin antigenii proteici de suprafaţă. Microorganismul este relativ fragil în mediul extern, sensibil la decontaminanţii uzuali, dar rezistă mult timp la –50°C, iar la 5°C, în anumite condiţii, poate fi păstrat indefinit în timp. Vizualizarea microorganismului este posibilă doar prin metode speciale de imunohistochimie (4, 5, 8). La om, germenii se cantonează şi se înmulţesc în celulele endoteliale ale vaselor mici şi mijlocii, la nivelul nucleului şi/sau al citoplasmei, ducând la lezarea şi moartea celulelor respective. Se produc microhemoragii cu extravazarea sângelui din vasele lezate, ceea ce explică exantemul specific bolii, precum şi leziunile organice şi tisulare caracteristice (8).

Procesul epidemiologic

Epidemiologia infecției și bolii se corelează cu biologia vectorului specific. Febra pătată a Munților Stâncoși este o zooantroponoză. Gazda naturală a agentului etiologic este reprezentată de diferite specii de căpușe, cu rol de **sursă** și de vector al *R. rickettsii*. Numai membrii familiei *Ixodidae* sunt infectați natural cu *R. rickettsii*. Aceștia se infectează prin prânzul hematofag, preluând agentul patogen pe care îl transmit la rozătoare și câini, ce de regulă fac infecția subclinică. Căpușa mascul poate infecta femela prin spermatozoizi sau lichidele corpului în cursul împerecherii. Căpușa femelă infectată transmite rickettsia transovarian, iar oul o păstrează, fiind de asemenea prezentă în stadiile ulterioare de dezvoltare, de larvă, nimfă și respectiv adult (este o transmitere transovariană și transstadială). Căpușele de ambele sexe sunt hematofage și infecțioase, rămânând contagioase toată viața (circa 15 luni) (1, 2, 3). **Transmiterea** la vertebrate a rickettsiei se face prin saliva căpușei în cursul prânzului hematofag. Căpușele transmit rickettsiile la om, în primul rând prin înțepătură; infectarea acestuia se realizează prin contaminarea înțepăturii produse de căpușe sau a leziunilor tegumentare preexistente cu sângele sau dejectele căpușei infectate. Transmiterea efectivă necesită o atașare a căpușei și un prânz hematofag de câteva ore, iar căpușa să fi avut un prânz similar anterior – necesar pentru „reactivarea" virulenței *R. rickettsii* stocată în insectă (8). Riscul expunerii la o căpușă infectată este scăzut (1-2% insecte infectate în populația de căpușe din zonele de maximă endemicitate). Rickettsia poate fi transmisă la câini, la diferite rozătoare și la alte animale. După boală se instalează o imunitate specifică. În SUA, există doi vectori cu importanță majoră: căpușa americană de câine (*Dermacentor variabilis)* și căpușa de pădure a Munților Stâncoși (*Dermacentor andersoni*). Celelalte căpușe (*Amblyomma cajennense, Rhipicephalus sangvineus*) au importanță neglijabilă în ecologia *R. Rickettsii* (2). Boala este larg răspândită în SUA (exceptând statele Hawaii, Vermont, Maine și Alaska), Canada, America Centrală și părți din America de Sud (Argentina, Brazilia, Columbia, Costa Rica, Panama). Peste jumătate dintre cazurile raportate în SUA provin din regiunea Atlanticului de Sud a federației americane, în primul rând Carolina de Nord și Oklahoma. În ultimii 50 de ani, numărul anual de cazuri declarate în SUA variază între 150 și 170. Peste 70% dintre cazurile din emisfera boreală apar în perioada aprilie-septembrie. Sezonalitatea de sfârșit de primăvară și vară este legată de perioada de activitate biologică maximă a căpușelor *Dermacentor*. Peste 50% dintre cazurile de boală recunosc un istoric de mușcătură de căpușă sau traversarea unui habitat cu insecte infectate (1). **Receptivitatea** la infecție este generală. Cel mai frecvent se semnalează cazuri la copii (1/2 din cazuri apar sub vârsta de 15 ani, cu maxim la 5-7 ani) și la sexul masculin, în populații cu expunere frecventă la câini și/sau locuind în zone împădurite sau cu iarbă înaltă (8). Imunitatea postinfecțioasă pare a fi de lungă durată (2).

Semne clinice de recunoaștere

Incubația este de 1-14 zile. *Diagnosticul* precoce este extrem de dificil, manifestările inițiale fiind: febră, greață, vărsături, cefalee atroce, mialgii, inapetență. Ulterior, după prima săptămână de boală, apar: exantemul, durerile abdominale și articulare, diareea (5). Triada diagnostică clasică (absentă în faza precoce a bolii) include: istoricul mușcăturii de căpușă + febră + exantem. Acesta din urmă apare mai precoce, frecvent și intens la copii, la debut fiind cu aspect maculos pe antebrațe, uneori cu elemente reliefate, dispare la vitropresiune. La 25-50% din bolnavi, după prima săptămână de evoluție, exantemul are un caracter peteșial, localizat fiind pe palme și tălpi (până la 50% din cazuri, dar în 7-15% dintre cazuri nu este prezent) (1). Laboratorul evidențiază leucocitoza normală, dar trombocitopenia, hiponatremia și nivelurile serice ale enzimelor hepatice sunt crescute.

Particularitățile fiziopatologice ale procesului infecțios explică afectările de organ diverse și grave: respiratorii, SNC, digestive, renale. Factorii de risc individual sunt vârsta avansată, sexul masculin, alcoolismul cronic, deficitul de glucozo-5-fosfat-dehidrogenază, rasa afro-americană în SUA (1, 8). Cazurile grave necesită spitalizare. Durata medie a bolii este de o săptămână (8). Complicațiile pe termen lung includ paralizii ale membrelor inferioare, gangrenă (până la amputație a degetelor sau a membrelor superioare sau inferioare), surditate, incontinență sfincteriană uro-anală, tulburări de vorbire și de mișcare. Nu există metode de rutină pentru diagnosticul de laborator al bolii. Testele serologice sunt frecvent folosite pentru confirmarea suspiciunilor clinico-epidemiologice. Testul de imunofluorescență indirectă (IFA) este de referință, folosit pentru decelarea de Ac IgM (nivel crescut după prima săptămână de boală) sau IgG (după a doua săptămână de boală). Tehnica imunohistologică, pe biopsie de tegument recoltat înainte de primele 45 de ore de terapie cu antibiotice, are o sensibilitate de peste 50% (1, 2, 8). *Tratamentul* cu antibiotice are caracter de urgență ori de câte ori există suspiciuni clinico-epidemiologice de febră pătată a Munților Stâncoși, fără a mai aștepta confirmarea prin diagnostic de laborator (2). Dispariția febrei după primele trei zile de tratament cu tetracicline confirmă diagnosticul inițial, dar acesta se continuă 5-7 zile, și este obligatoriu cu minimum trei zile de afebrilitate. Tetraciclinele pot fi înlocuite cu cloramfenicol. Febra pătată a Munților Stâncoși rămâne extrem de gravă și azi. În lipsa tratamentului precoce cu tetracicline, letalitatea este spre 20%; chiar sub tratament antiinfecțios corect se menține o fatalitatea de 2-5% (1, 5, 6, 7, 8).

Prevenție și control

Cea mai eficientă metodă prevențională este evitarea expunerii la infecție, mai ales în habitatele cu căpușe infectate, unde se recomandă inspecția atentă și înlăturarea acestora. Evitarea infecției de laborator (aerosoli contaminați, înțepare accidentală) se realizează prin măsuri de securitate tehnică specifice (5). Nu există nici un vaccin licențat împotriva acestei infecții. Nu se practică antibioticoprevenția (2).

Protecția personală include purtarea hainelor de culori deschise pentru a observa mai ușor prezența insectelor; introducerea pantalonilor în șosete, pentru a reduce accesul căpușelor la tegumentul membrelor inferioare; aplicarea pe haine a repelenților tip DEET (n-dietil-m-toluamidă) sau cu permetrină; control corporal atent pentru depistarea insectelor, folosind chiar

oglinzi retrovizoare pentru inspecția părții dorsale a corpului, cu înlăturarea imediată a acestora; controlul copiilor la întoarcerea în casă, precum și al animalelor de casă și al hainelor (1). Pentru îndepărtarea căpușelor de pe piele se prinde căpușa cu o pensă fină sau cu degetele protejate în mănușă de cauciuc, șervet de hârtie sau șervet de pânză; pe cât se poate, nu se manevrează căpușele cu mâna descoperită; se îndepărtează căpușa prinzând-o pe dedesubt, cât mai aproape de piele, fără a o apăsa, strivi sau smulge; dacă i se rupe aparatul bucal, acesta se va îndepărta cu o pensă fină; nu se maltratează sau puncționează corpul căpușei îndepărtate, lichidele biologice ale corpului acesteia fiind contagioase; după îndepărtarea insectei, tegumentul, la locul mușcăturii, se spală cu apă și săpun și se tratează cu alcool, după care se spală bine mâinile cu apă și săpun; insecta se introduce într-o pungă etanșă de plastic cu eticheta scrisă cu creion și pusă în pungă se păstrează la frigider, pentru identificare. Nu se folosesc metode populare (aplicare de petrol sau arderea cu chibritul) pentru îndepărtarea căpușelor de pe piele. Controlul căpușelor include: reducerea densității acestora prin folosirea acaricidelor în zonă (de exemplu, pulverizarea de dieldrin pe sol) și controlul asupra habitatelor; dezinsecția cu acaricide a rozătoarelor din zonele endemice; controlul biologic (prin fungi sau paraziți) este o alternativă ecologică; limitarea expunerii persoanelor la contactul cu căpușele rămâne cea mai eficientă metodă de profilaxie. Nu este necesară izolarea bolnavilor, aceștia nu sunt contagioși (2, 5).

Bibliografie

1. CDC: *Rocky Mountain Spotted Fever*, 2000
2. Chin J.: Rickettsiosis, Tickborne și Scrub Typhus. În: *Control of Communicable Diseases in Man*; Chin J. (coord.), ediția a XVII-a, APHA (Washington DC), 2000, 430-432.
3. Evans A.S.: Epidemiological concepts. În: *Bacterial Infections of Humans. Epidemiology and Control*; Evans A.S. & Brachman P.S. (coord.), ediția a II-a, Plenum Medical Book Company, New York, Londra, 1991, 45-48.
4. Răducănescu H., Bica-Popii V.: Grupa Rickettsiilor. În: *Bacteriologie veterinară*; Ed. Ceres, București, 1986, 279-283.
5. Saah A.J.: Introduction to Rickettsioses and Ehrlichioses. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Douglas R.G. jr., Bennett J.E. (coord.), ediția a V-a, John Willey & Sons, Inc., New York, 2000, 2033-2035.
6. Sanford J.P.: *Guide to Antimicrobial Therapy*, 1999, 94-100.
7. Walker D.H., Raoult D.: *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group *Rickettsiae* (Rocky Mountain spotted fever and other spotted fevers). În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Douglas R.G. jr., Bennett J.E. (coord.), ediția a V-a, John Willey & Sons, Inc., New York, 2000, 2035-2042.
8. Woodward T.E.: Rocky Mountain spotted fever. În: *Bacterial Infections of Humans. Epidemiology and Control*; Evans A.S. & Brachman P.S. (coord.), ediția a III-a, Plenum Medical Book Company, New York, Londra, 1998, 597-612.

Rickettsioza variceliformă

Ioan Stelian Bocșan

Date generale

Rickettsioza variceliformă este o zooantroponoză care se manifestă clinic ca o boală acută febrilă ușoară cu vindecare spontană, cauzată de *Rickettsia akari* și care este transmisă de la șoarece și șobolan (*Mus musculus* și *Rattus rattus*) la om de către căpușa *Liponyssoides sangvineus* (1, 4).

Agentul etiologic

Rickettsia akari face parte dintre agenții etiologici ai febrelor pătate și are reacții încrucișate cu rickettsiile din acest grup (de exemplu, *Rickettsia rickettsii*) (1, 3, 4).

Procesul epidemiologic

Rickettsia akari are ca sursă șoarecii *Mus musculus* și șobolanii *Rattus rattus*, care se infectează prin ectoparaziții lor. La om, îmbolnăvirea apare accidental; *Rickettsia akarii* este transmisă prin căpușa *Liponyssoides sangvineus*, parazit de talie foarte mică, necolorat, iar înțepătura nu este dureroasă. Maladia a fost descrisă, pentru prima dată, în 1946, fiind recunoscută în mai multe zone urbane din SUA și Africa de Sud, Coreea și Rusia, subliniind necesitatea acordării importanței îmbolnăvirii (1, 2). Pentru prevenirea infecției la om, sunt suficiente măsurile care asigură evitarea contactului cu rozătoarele și ectoparaziții acestora.

Semne clinice de recunoaștere

Incubația este de 7-21 zile, cu o medie de 9-14 zile. *Debutul* este brusc, cu apariția unui afect primar la locul de inoculare, asociat cu limfadenopatie, febră, cefalee, mialgii, rahialgii și exantem maculo-papulos și papulo-veziculos care respectă palmele și plantele. Boala este benignă și durează doar câteva zile, complicațiile sau decesul fiind rare. Poate fi confundată cu varicela. Terapia eficientă este realizată cu cloramfenicol și tetracicline. În absența acesteia, vindecarea survine în 2-3 săptămâni, cu cefalee reziduală și astenie pentru 1-2 săptămâni (4). *Diagnosticul* se bazează pe RFC, care se

pozitivează în a doua săptămână de boală. Din cauza reacţiilor încrucişate cu alte rickettsii din grup, este necesar un *screening* iniţial al serurilor utilizând antigen de *R. rickettsii*. Reacţia Weil-Felix este negativă pentru toţi antigenii. Ca şi în alte boli rickettsiene, tratamentul cu antibiotice întârzie răspunsul în anticorpi. De aceea, proba de ser din convalescenţă trebuie recoltată la 6-8 săptămâni după debutul bolii la pacienţii trataţi şi la care prima probă a fost negativă.

Profilaxia şi controlul

Profilaxia şi controlul se bazează pe eliminarea rozătoarelor şi controlul asupra căpuşelor (1, 4).

Bibliografie

1. Chin J.: Rickettsiosis, Tickborne şi Scrub Typhus. În: *Control of Communicable Diseases in Man*; Chin J. (coord.), ediţia a XVII-a, APHA (Washington DC), 2000, 430-435, 545-548.
2. Comer J.A., Tziabanos T., Flynn C. *et al.*: Serologic evidence of rickettsialpox (*Rickettsia akari*) infection among intravenous drug users in inner-city Baltimore, Maryland; *Am. J.Trop Med. Hyg.*, 1999, 60, 894-898.
3. Răducănescu H., Bica-Popii V.: Grupa Rickettsiilor. În: *Bacteriologie veterinară*; Ed. Ceres, Bucureşti, 1986, 279-283.
4. Saah A.J.: *Rickettsia akari* (Rickettsialpox). În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Douglas R.G. jr., Bennett J.E. (coord.), ediţia a V-a, John Willey & Sons, Inc., New York, 2000, 2042-2043.

Tifosul Tsutsugamushi

Ioan Stelian Bocşan

Date generale

Tifosul tsutsugamushi (febra fluvială de Japonia, tifosul „de tufăriş") este o boală acută febrilă cauzată de *Orientia tsutsugamushi* (fostă *Rickettsia orientalis* sau *R. tsutsugamushi*), transmisă la om de la rozătoarele sălbatice (şobolani, iepuri, rozătoare mici) prin înţepătura larvelor unor trombiculide (căpuşe) (*Trombicula akamushi* şi *T. deliensis*). Apariţia *Orientia tsutsugamushi* la alte specii de căpuşe decât *Leptotrombidium deliense* şi *Leptotrombidium akamushi* – vectorii clasici – s-ar explica prin posibilitatea transmiterii agentului patogen la larvele altor specii de căpuşe când se hrănesc împreună şi larvele de *L. deliense* şi *L. akamushi* sunt deja infectate (2, 3, 5, 6).

Definiţie de caz. Descriere clinică: boală cu ulceraţie cutanată (escară) punctiformă la locul înţepăturii vectorului, urmată la câteva zile de debut febril brusc, cefalee, transpiraţii profuze, congestie conjunctivală, limfadenopatie, tuse. În curs de o săptămână apare un exantem cutanat maculo-papulos pe trunchi, care se extinde spre extremităţi şi apoi dispare în câteva zile. Exantemul este greu vizibil la persoanele cu piele hiperpigmentată sau arsă de soare. Dispariţia febrei după 48 de ore de tratament cu tetraciclină susţine foarte elocvent etiologia rickettsiană. *Criterii de laborator*: izolarea microorganismului *Orientia tsutsugamushi*, prin inocularea sângelui de la bolnav la şoarecele alb (tratat cu ciclofosfamidă 0,2 mg/g intraperitoneal sau intramuscular în zilele 1, 2 şi 4 după inoculare). *Serologic*: depistarea IgM specifice la titru minim de 1/100 prin EIA, 1/32 prin IP sau 1/10 prin IF. *Clasificarea cazurilor*: caz suspect = caz compatibil cu descrierea clinică; caz confirmat = caz suspect cu confirmare prin laborator (atenţie la testele serologice, deoarece pot interveni diferenţe antigenice între diversele tulpini de agent cauzal) (1).

Agentul etiologic

Orientia tsutsugamushi este bacterie obligatoriu intracelulară, cu localizare intracitoplasmatică vizibilă pe amprentele tisulare folosind coloraţia Giemsa, prezintă un număr mare de serotipuri, dintre care sunt majore: *Karp*, *Gilliam* şi *Kato*, dar care au reactivitate încrucişată suficient de mare pentru a fi utile în diagnosticul prin imunoflorescenţă indirectă pentru toate tulpinile. *Orientia tsutsugamushi* este inoculată la locul înţepăturii, unde se multiplică, producând o papulă care ulterior se ulcerează şi formează o crustă neagră sub care se formează o escară. Apare o reacţie limfoganglionară regională, care se generalizează în 4-5 zile. Rickettsiemia este prezentă înaintea manifestărilor clinice (2, 3, 6).

Procesul epidemiologic

Tsutsugamushi este o boală infecţioasă acută emergentă şi re-emergentă în Asia de Sud-Est şi regiunea Pacificului de Sud-Vest, pe o regiune întinsă din estul Asiei şi vestul regiunii Pacificului, din Coreea până în Australia şi Vanuatu şi din Japonia până în India şi Pakistan. Distribuţia *Orientia tsutsuganushi* se extinde spre nord în Japonia, Rusia şi Extremul Orient al Rusiei, în regiunea Primorske Karai, spre sud către Australia de Nord şi Insulele Vestice din Pacific, precum şi spre Vest către Afganistan, Pakistan şi graniţa răsăriteană a republicilor din Asia Centrală. Este întâlnită şi la altitudine de peste 3000 de metri în Munţii Himalaya. Are o frecvenţă deosebită în nordul Thailandei (1, 2, 6, 7). Tsutsugamushi este o boală dintre cele mai nesatisfăcător diagnosticate şi raportate dintre afecţiunile febrile din regiune care impun spitalizare. Este foarte dificilă diferenţierea de alte boli febrile frecvente în zonă cum sunt: tifosul murin, febra tifoidă şi leptospirozele (6).

Denumirea bolii provine de la tipul de vegetaţie care găzduieşte vectorul, adică vegetaţia de tranziţie pe terenurile despădurite şi curăţate (tufişuri). De fapt, numele nu este foarte corect, deoarece ariile endemice sunt mai ales plajele nisipoase şi zonele semiaride. Arealul natural al agenţilor patogeni este reprezentat de zone defrişate sau în curs de reîmpădurire, aşezări umane noi sau zone irigate, unde rozătoarele, căpuşele şi oamenii trăiesc în simbioză strânsă în contextul socioeconomic şi ecologic sugerat. Boala constituie o problemă importantă atât pentru populaţia civilă locală, cât şi pentru personalul militar. În multe părţi din Extremul Orient, boala apare mai ales în mediul rural, având caracter ocupaţional. Comportamentul uman şi schimbările meteorologice influenţează apariţia bolii. Prevalenţa crescută a bolii în unele ţări asiatice se poate explica în principal prin ameliorarea diagnosticului şi prin o mai intensă urbanizare a zonelor rurale. Multe cazuri semnalate în Asia au fost diagnosticate în Europa şi America (2, 6).

Această maladie este o zooantroponoză în care subiecţii umani sunt infectaţi accidental. Vectorul este larva unor insecte hematofage care par să reprezinte **sursa majoră de agent patogen**, după cum sugerează rata înaltă de transmitere transovariană şi hematofagia obligatorie a larvelor pe subiecţi umani sau pe rozătoare. Aproximativ 90-100% dintre insectele femele pot transmite agentul patogen. **Receptivitatea** la infecţie este generală. Pot apărea epidemii dacă persoane receptive pătrund în zone endemice, cum ar fi în cursul operaţiunilor militare. În unele ţări (Japonia) este boală cu declarare obligatorie. În zonele endemice există adevărate „insule de infecţie" din cauza particularităţilor biologice ale vectorilor (2). Din cauza multiplelor serotipuri, îmbolnăvirile se pot repeta, imunitatea postinfecţioasă fiind restrâns eterospecifică, dar definitivă. În Thailanda de Nord s-a raportat apariţia plurirezistenţei la antibiotice (1, 4, 7).

Manifestări clinice

Incubaţia bolii este de 6-21 de zile, după înţepătura infectantă. *Debutul* este marcat de apariţia afectului primar, apoi febră, cefalee atroce, mialgii, limfadenită regională, bradicardie, dureri oculare, congestie conjunctivală, tuse seacă. Din ziua a 5-a de boală poate să apară exantemul maculo-papulos, concomitent cu generalizarea limfadenopatiei şi apariţia splenomegaliei, frisoane, tuse, cefalee, diaree, dispnee. Pneumonia, sindromul de detresă respiratorie acută, insuficienţa renală acută, miocardita şi şocul septic sunt cele mai frecvente complicaţii (2, 8). În lipsa tratamentului, boala durează până la 2 săptămâni, iar mortalitatea poate ajunge la 30% (deces prin insuficienţă cardiacă şi circulatorie sau pneumonie). *Evoluţia* este adesea severă cu durată de 2-3 săptămâni (letalitate 10-40%). Tratamentul antiinfecţios scade considerabil gravitatea şi durata bolii, fatalitatea reducându-se la zero. Datele de laborator de rutină nu au valoare diagnostică (6, 8). *Diagnosticul* se bazează pe reacţia Weil-Felix cu Proteus OX-K, care are sensibilitate medie (50%) şi este uşor de efectuat în regiunile subdezvoltate; există reactivitate încrucişată la bolnavii cu leptospiroză. Rezultatul este considerat pozitiv fie la un titru minim de 1/320 la o singură determinare, fie la o creştere de 4 ori a titrului în dinamică plecând de la minimum 1/50. Aceeaşi sensibilitate şi specificitate o au imunofluorescenţa indirectă, reacţia de aglutinare şi RFC. Tratamentul precoce cu antibiotice poate atenua sau întârzia răspunsul serologic (2, 6). Tratamentul de elecţie se face cu tetraciclină, 25mg/kg/zi în 4 doze, 3-7 zile, sau cloramfenicol, 50mg/kg/zi, în 4 doze. Alternativa este ciprofloxacina sau azitromicina. Recidivele pot să apară dacă tratamentul a început în primele 4-5 zile de boală (4, 6).

Prevenţie şi control

Prevenţia vizează distrugerea larvelor de trombiculide, cu substanţe insecticide şi insectifuge, iar pentru oameni cloramfenicol sau tetraciclină, în regiunile endemice (1, 2). Persoanele care traversează zone endemice trebuie să poarte haine de protecţie, impregnate cu substanţe insecticide sau repelenţi, pentru a evita înţepăturile insectelor. Dezinsecţia în zonele cu risc se recomandă a fi efectuată cu lindan, dieldrin sau clordan. S-a încercat cu succes chimioprevenţia cu doxiciclină 200mg/săptămână şapte săptămâni, fără a exista o schemă standardizată. Nu există vaccin eficient (2).

Bibliografie

1. CDC, 2000: A75.3 *Scrub typhus (Mite-borne typhus, Tsutsugamushi disease). Rationale for surveillance.*
2. Chin J.: Rickettsiosis, Tickborne and Scrub Typhus. În: *Control of communicable diseases in man*; ediţia a XVII-a, APHA, Washington DC, 2000, 430-435, 545-548.
3. Frances S.P., Watcharapichat P., Phulsukombati D., Tanskul P.: Transmission of *Orientia tsutsugamushi*, the aetiological agent for scrub typhus, to co-feeding mites; *Parasitology*, 2000, 120, 6, 601-607.
4. Panpanich R., Garner P.: Antibiotics for treating scrub typhus. În: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000, CD002150.
5. Răducănescu H., Bica-Popii V.: Grupa rickettsiilor. În: *Bacteriologie veterinară*; Ed. Ceres, Bucureşti, 1986, 279-283.
6. Saah A.J.: *Orientia tsutsugamushi* (Scrub typhus). În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediţia a V-a, John Willey & Sons, Inc., New York, 2000, 2056-2057.
7. Silpapojakul K.: Scrub typhus in the Western Pacific Region; *Ann. Acad. Singapore*, 1997, 26, 794-800.
8. Tsay R.W., Chang F.Y.: Serious complications of scrub typhus; *Microbiol. Immunol. Infect.*, 1998, 31, 240-244.

Ehrlichiozele

Constantin Ciufecu, Ioan Stelian Bocşan

Date generale

Ehrlichiozele sunt un grup de boli acute bacteriene febrile, potenţial letale, produse de un grup de agenţi patogeni care supravieţuiesc şi se multiplică în leucocitele polimorfonucleare şi monocitele gazdei umane infectate (1, 2, 10). Până în 1876, membrii genului *Ehrlichia* au fost cunoscuţi ca producând îmbolnăviri la animale, rareori la om, şi numai în Asia. Primul caz raportat de boală umană a fost ehrlichioza Sennetsu, o boală infecţioasă de tip mononucleozic, diagnosticată în Malaiezia şi Japonia, iar în 1875 a fost diagnosticat primul caz în Statele Unite. Agentul cauzal a fost denumit *Ehrlichia chaffeensis,* iar boala a fost denumită ehrlichioza umană monocitară (EUM). În 1883, un microorganism asemănător cu *Ehrlichia phagocytophila* a fost identificat ca producând o boală infecţioasă distinctă, numită ehrlichioza umană granulocitară (EUG) (1, 2, 9, 10). După 1935, veterinarii au pus în evidenţă *Ehrilichia canis* şi *E. equis*.

Agentul etiologic

Membrii genului *Ehrlichia* sunt bacterii obligatoriu intracelulare, Gram negativ, cu dimensiuni reduse, definite prin caracteristicile fenotipice, afinităţile de gazdă şi particularităţile genetice. Genul *Ehrlichia* (tribul *Ehrlichiae*, familia *Rickettsiaceae*) cuprinde patru genogrupuri, care se deosebesc pe baza secvenţelor genice 15S ale rARN şi după ţinta celulară specifică, foarte deosebite, în (2): *E. chaffeensis*, care se înrudeşte cu tulpinile canine şi bovine; *E. equi* şi *E. phagocytophila*; *E. sennetsu*, înrudită cu tulpinile piscicole şi *E. ewingi*, descoperită la câini, în 1888, în statul Missouri, SUA. Ehrlichiile granulocitare se subîmpart, după gazda ţintă, în: *E. phagocytophila* la bovine şi ovine, *E. equi* la cabaline şi agenţii ehrlichiozei granulocitare umane şi a lamelor. Vectorii ehrlichiilor granulocitare sunt căpuşe ixodide cu corp tare (chitinoase), iar sursa de agent patogen pare a fi reprezentată de unele rozătoare sălbatice, căprioare şi ovine. La fiecare tip de gazdă, boala febrilă este urmată de imunosupresie, care duce la infecţii secundare (7). Descoperirea recentă a cazurilor umane de infecţie cu *E. ewingii* demonstrează că este posibil ca noi tulpini de *Ehrlichia* să existe şi să fie implicate în patologia umană (3). *Ehrlichia*, ca parazit bacterian obligatoriu intracelular, infectează macrofagul monocit şi produce ehrlichioza monocitară umană – o boală febrilă sistemică (1, 2, 9). Agentul patogen pătrunde în organism prin piele, de la locul înţepăturii efectuate de căpuşă şi difuzează, prin sânge, spre celulele ţintă din sistemul hematopoetic şi limforeticular. Toate produc, în celulele gazdă infectate, nişte vacuole numite morulă. Deşi nu sunt înrudite filogenetic, *Ehrlichiile* şi *Chlamydiile* seamănă, prin producerea de vacuole citoplasmatice. În EUM apar morule în macrofage şi monocite, mai rar în limfocite şi foarte rar în granulocite. Patogeneza EUG este mult mai puţin cunoscută.

Procesul epidemiologic

Ehrlichioza umană monocitară (EUM) se manifestă ca o zooantroponoză cauzată de agenţi patogeni transmişi prin căpuşe, iar bolnavii relatează un astfel de eveniment în cursul lunii premergătoare debutului. Sezonalitatea de primăvară-vară (mai-iunie) sugerează transmiterea prin căpuşe a infecţiei. EUM este prezentă în sudul şi centrul SUA, în Mexic, Europa de Vest, Israel, Africa, Asia de Sud-Est şi Rusia. Expunerea este cu risc maxim în zone rurale şi suburbane, în cursul activităţilor recreaţionale, peridomestice, ocupaţionale şi militare, 70% dintre bolnavi fiind bărbaţi. S-a demonstrat frecvenţa *E. chaffeensis* în Sardinia şi *E. phagocytophila* în zona Alpilor, la pădurari (7,5%) şi vânători (4,4%) ca persoane expuse riscului ocupaţional (6). Distribuţia geografică a bolii se suprapune cu cea a căpuşei. *Epizootologia ehrlichiozei canine* explică maniera de transmitere şi persistenţă a microorganismului în natură. *Sursa* de *E. chaffeensis* este reprezentată de căprioare, câini şi, posibil, unele rozătoare şi este transmisă la om prin muşcătura de căpuşe infectate primar de animalele bolnave sau purtătoare (8).

Ehrlichioza umană granulocitară (EUG) este definită ca o boală acută febrilă nou apărută (emergentă), cauzată de agenţi patogeni transmişi şi prin căpuşele *Ixodes ricinus* şi *Ixodes persulcatus,* având evoluţie sezonieră anuală bimodală, cu maxime ale frecvenţei în lunile iunie şi noiembrie, concordante cu activitatea biologică a formelor de nimfă şi respectiv, adult a căpuşelor. Ehrlichioza umană granulocitară este o infecţie întâlnită în arealul endemic al bolii Lyme (4). *Borrelia burgdorferi* şi agentul cauzal al EUG pot fi transmise de către căpuşele *Ixodes spinipalpis,* coinfecţia fiind frecventă la rozătoare, mai ales la *Peromyscus maniculatus* şi *Neotoma mexicana*, prezente în terenurile împădurite din Colorado (10). Deşi boala este legată de activităţile umane din afara locuinţei, multe cazuri apar în zone suburbane şi urbane. Nu se cunoaşte incidenţa reală a EUG. Sursa principală este şoarecele cu picioarele albe şi, uneori, şi alte rozătoare. Studiile seroepidemiologice şi cercetarea ADN de *Ehrlichia* la *Ixodes ricinus* sugerează că boala ar putea fi prezentă în toată Europa (4). EUG a fost diagnosticată în Germania de Sud (3) şi în Slovenia, ca boală febrilă la bolnavi muşcaţi de căpuşe (5). *Transmiterea bolii Sennetsu* este mai puţin precizată; ea apare mai frecvent după vizitarea unor zone mlăştinoase sau riverane, cu 2-3 săptămâni înaintea debutului (1).

Importanţa epidemiologică a ehrlichiozelor umane creşte o dată cu răspândirea geografică a animalelor gazdă (capre şi diferite mamifere mici) şi cu abundenţa

parazitismului prin căpuşe la acestea. Există motive care susţin pericolul de creştere a frecvenţei bolii la om în următorii ani: creşterea densităţii populaţiei umane care trăieşte în apropierea zonelor cu căpuşe infectate şi a celei vârstnice active, care este mai receptivă; creşterea numărului populaţiei imunocompromise, inclusiv bolnavii cu SIDA trataţi cu inhibitori de protează, bolnavii cu cancer care supravieţuiesc chimioterapiei, bolnavii imunosupresaţi cu transplant, cu mare risc de EUM gravă; dezvoltarea şi disponibilitatea mai largă a testelor diagnostice de laborator, care vor oferi date mai exacte asupra incidenţei; descoperirea unor noi ehrlichioze în America de Nord şi de Sud, Europa, Asia şi Africa (2).

Semne clinice de recunoaştere

Ehrlichioza umană monocitară. Au fost diagnosticate peste 1400 de cazuri, având aspect de boală multisistemică febrilă, cu incubaţie medie de 6 zile. Tabloul clinic este dominat de exantem şi edeme ale extremităţilor la copii, respectiv tuse, diaree şi limfadenopatii la adulţi. Este semnalată leucopenia, trombocitopenia şi creşterea nivelului transaminazelor serice hepatice. Evoluţia este foarte variată, de la seroconversie asimptomatică până la deces. Imunodepresia măreşte gravitatea bolii. Comparativ, EUM este mult mai gravă decât EUG şi trebuie luată în considerare la bolnavii cu febră, cefalee şi stare de rău, apărute la cel puţin 2 zile după înţepătura de căpuşă, dacă alte diagnostice sunt excluse, tabloul clinic fiind mai ales de meningoencefalită, sindrom de detresă respiratorie al adultului, insuficienţă renală acută, exantem şi moarte (2). Durata medie a spitalizării este de o săptămână. Tratamentul cu tetracicline facilitează vindecarea, care este posibilă şi în lipsa acestuia. Diagnosticul clinico-epidemiologic, completat cu datele de laborator, la cazuri care apar în perioada mai-iunie, justifică tratamentul cu antibiotice. Diagnosticul serologic este considerat pozitiv dacă titrul anticorpilor creşte de 3 ori, plecând de la minimum 1/70.

Ehrlichioza umană granulocitară. Au fost diagnosticate aproximativ 400 de cazuri, majoritatea la bărbaţi între 30 şi 50 de ani. Incubaţia este de 1-5 săptămâni, tabloul clinic include febra, cefaleea, greţurile şi mialgiile. Evoluţia sub tratament cu tetraciclină este de 6-8 zile. Leucopenia, trombocitopenia şi anemia uşoară se normalizează după o săptămână sau mai repede, sub tratament cu tetraciclină. Diagnosticul este în principal serologic, plecând de la un titru minim de 1/70. Tratamentul cu tetraciclină, 14mg/kg/zi, în 3 doze egale, sau doxiciclină 90 mg, doză unică pe zi, este eficient. Evitarea expunerii la căpuşe, căutarea atentă a căpuşelor pe corp şi haine, dacă a existat expunere, şi înlăturarea lor imediat reprezintă principalele metode de prevenire ale bolii.

Ehrlichioza Sennetsu apare numai în Extremul Orient cu incidenţă redusă. Are incubaţie de 13 zile, după care se instalează o boală febrilă, cu cefalee, mialgii, limfadenopatii retroauriculare şi retrocervicale, posibil hepatosplenomegalie. Iniţial există leucopenie, care virează spre limfocitoză. Diagnosticul este posibil prin inoculare pe şoarece sau prin teste serologice. Tratamentul cu tetraciclină este eficient. Boala Sennetsu este de regulă benignă faţă de severitatea clinică a EUG şi EUM, care variază de la forme subclinice până la cele mortale (1, 10). În general, antibioticele de elecţie sunt tetraciclinele şi, posibil, rifamicina şi rifampicina. La copii se recomandă doxiciclina (2).

Prevenţie şi control

Măsurile de prevenţie a bolii Sennetsu nu sunt încă precizate. Celelalte ehrlichioze pot fi prevenite prin măsuri de protecţie faţă de înţepăturile căpuşelor.

Bolnavii nu necesită izolare, iar contacţii acestora nu sunt contagioşi. Copii sub 7 ani şi femeile gravide pot beneficia de antibioticoprevenţie (2, 9, 10).

Bibliografie

1. Chin J.: Ehrlichiosis. În: *Control of Communicable Diseases in Man*, Chin J. (coord.), ediţia a XVII-a, APHA (Washington DC), 2000, 181-183.
2. Corcaci D.C.: An update on human ehrlichiosis; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1998, 102, 65-68.
3. Dumler J.S., Walker D.H.: Tick-borne ehrlichioses; *Lancet*, 2001, 1, 14-18.
4. Fingerle V., Goodman J.L., Johnson R.C. *et al.*: Epidemiological aspects of human granulocytic ehrlichiosis in Southern Germany; *Wien Klin Wochenschr*, 1999, 111, 1000-1004.
5. Ijdo J.W., Meek J.I., Cartter M.L. *et al.*: The emergence of another tickborne infection in the 12-town area around Lyme, Connecticut: human granulocytic ehrlichiosis; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 1388-1393.
6. Lotric-Furlan S., Petrovec M., Zupanc T.A. *et al.*: Human granulocytic ehrlichiosis in Europe: clinical and laboratory findings for four patients from Slovenia; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 27, 424-428.
7. Nuti M., Serafini D.A., Bassetti D. *et al.*: *Ehrlichia* infection in Italy; *Emerg. Infect. Dis.*, 1998, 4, 663-665.
8. Ogden N.H., Woldehiwet Z., Hart C.A.: Granulocytic ehrlichiosis: an emerging or rediscovered tick-borne disease?; *J. Med. Microbiol.*, 1998, 47, 475-482.
9. Rikihisa Y.: Clinical and biological aspects of infection caused by *Ehrlichia chaffeensis*; *Microbes Infection*, 1999, 1, 367-376.
10. Saah A.J.: Introduction to Rickettsioses and Ehrlichioses. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. (coord.), ediţia a V-a, John Willey & Sons, Inc., New York, 2000, 2033-2035.
11. Walker D.H., Stephen J.: *Ehrlichia chaffeensis* (Human Monocytotropic Ehrlichiosis), *Ehrlichia phagocytophila* (Human Granulocytotropic Ehrlichiosis), and other *Ehrlichiae*. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. (coord.), ediţia a V-a, John Willey & Sons, Inc., New York, 2000, 2057-2064.

12. Zeidner N.S., Burkot T.R., Massung R. *et al.*: Transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis by *Ixodides spinipalpis* ticks: evidence of an enzootic cycle of dual infection with *Borrelia burgdorferi* in Northern Colorado; *J. Infect. Dis*., 2000, 182, 616-619.

Capitolul XV

Boli determinate de bacterii

Infecţiile cu stafilococi

Luminiţa Smaranda Iancu

Date generale

Primele observaţii legate de rolul bacteriilor aranjate „în grămezi" în apariţia unor abcese şi faptul că boala poate fi reprodusă la şoarecele alb, prin inocularea puroiului din aceste colecţii, au fost semnalate şi publicate, în 1880, de către chirurgul scoţian Sir Alexander Ogston. (24). De la această semnalare şi, mai apoi, după evidenţierea de către Robert Koch, pentru prima dată, a stafilococilor în puroi, cercetările legate de bacteriile acestui important gen s-au extins şi au beneficiat, în ultimii ani, de avantajele tehnicilor de biologie moleculară. În paralel cu explozia informaţională legată de implicarea lor în patologie, au evoluat şi cunoştinţele legate de epidemiologia acestora, mai ales cele de prevenţie. După doi ani de la observaţia lui Koch, în 1880, Pasteur a cultivat pe mediu lichid stafilococii din conţinutul unui furuncul, iar Rosenau l-a obţinut în cultură pură. Studiile ulterioare legate de stafilococi au dus la descoperiri importante, cum ar fi: descrierea de către Twort, în 1915, a bacteriofagilor, studierea toxinei stafilococice (Burnet, 1929-1931), descoperirea penicilinei (Fleming, 1929), separarea enterotoxinei stafilococice ca fracţiune toxică distinctă (Dack, 1943), rezistenţa germenilor la antibiotice şi mecanismele acesteia. Primele tulpini de stafilococ rezistente la penicilină au fost semnalate în 1944 de către Kirby, care a explicat acest fenomen prin producerea de penicilinază. Ulterior, au fost descrise şi celelalte mecanisme de rezistenţă, cum ar fi: lipsa ţintei moleculare sau modificarea ei, producerea în exces a ţintei moleculare, eludarea reacţiilor metabolice blocate sau/şi lipsa permeabilităţii învelişurilor celulare pentru antibiotice (5, 7, 31). Diversitatea echipamentului de patogenitate a stafilococilor a făcut posibile noi descoperiri: primul care a pus în evidenţă toxicitatea filtratelor de stafilococ a fost Arloing, în 1891, iar activitatea dermonecrotică a toxinei stafilococice a fost stabilită de către Parker, în 1924; în 1930, Burnet a propus tehnica de preparare a toxinei, prin cultivarea stafilococilor pe geloză semimoale, cu incubare în atmosferă de 20-30% CO_2. Fibrinolizina, produsă de majoritatea stafilococilor coagulază-pozitivi, a fost descrisă, pentru prima dată, de Aoi în 1932, şi mai apoi de către Minett (1936) şi Neter (1937). Smith şi Price studiază hemolizina gama (1938), iar Morgan şi Grayon (1936) descriu două fracţiuni hemolitice alfa, distincte antigenic. Un an mai târziu, 1937, Dnigle *et al.* au demonstrat că injectarea pe cale venoasă a toxinei stafilococice provoacă moartea rapidă a animalelor de experienţă, prin fibrilaţie ventriculară. Trei ani mai târziu (1943), Dolman şi Fulton au diferenţiat, prin probe biologice, enterotoxinele de tip alfa şi beta (31). În 1945, în domeniul bacteriofagilor, Wilson şi Atkinson, au obţinut, prin adaptări pe alte tulpini de propagare, noi fagi. Setul de bază pentru lizotipie şi metodologia de tipare standardizate, încă din 1952, de către Williams şi Rippon au fost periodic revizuite sub controlul unui subcomitet internaţional care activează încă de la începutul anilor 50 (10). William şi Harper (1947) au descris o altă enzimă secretată de stafilococ, hemolizina delta, cea epsilon fiind descoperită de către Elek şi Levy, în 1950. Dezvoltarea şi standardizarea metodelor de lizotipie a stafilococilor au fost efectuate de către Williams şi Rippon (1952). Per Oeding a pus în evidenţă, în structura antigenică a stafilococilor, 9 factori, diferenţiabili prin metode fizice şi chimice (31). Primele date privind utilizarea vaccinurilor în infecţiile cu stafilococ datează din 1957, când Longhin şi Antonescu au obţinut în stafilodermiile cronice recidivante vindecări în 55% dintre cazuri, prin utilizarea unui autovaccin, asociat sau nu cu anatoxina. Un an mai târziu, Blair atrage atenţia asupra importanţei factorilor dependenţi de gazdă în dezvoltarea infecţiei stafilococice. Apariţia penicilinorezistenţei, încă din 1944, a deschis calea cercetărilor în acest domeniu. Astfel, în 1958, Nestorescu *et al.* au evidenţiat, pentru prima dată, diferenţele privind viteza cu care stafilococii dobândesc rezistenţă la antibiotice, cât şi proporţia tulpinilor care devin rezistente. În 1976, Hajek şi Marsalek au propus 2 biotipuri de stafilococ: biotip A-D, pentru *S. aureus*, şi biotip E-F, pentru *S. intermedius* (31). Schleifer *et al.*, în 1982, descriu *Micrococcus candidus*, care a primit ulterior numele de *Staphylococcus epidermidis*; în acelaşi an a fost descris şi *S. carnasus*, nepatogen. Un an mai târziu, Devriese *et al.* descriu *S. caprae*, *S. gallinarum*, iar Vloos şi Schleifer, *S. auricularis*. Începând cu 1998, s-au izolat multe tulpini de stafilococi coagulază-negativi: *S. capitis* (1991), *S. cohnii* (1991), *S. muscae* (1992), *S. pasteurii* (1993) (23, 25, 31). În istoria infecţiilor stafilococice un loc aparte îl ocupă tulpinile de *S. aureus*, rezistente la meticilină (SARM). Acestea reprezintă o variantă de stafilococi rezistenţi la toate

antibioticele beta-lactam (peniciline, cefalosporine, cefamicine), dar care pot fi rezistente şi la aminiglicozide, eritromicină, quinolone etc. Utilizarea antibioticelor, spitalizările repetate şi vârsta înaintată reprezintă principalii factori de risc pentru răspândirea în mediul de spital a tulpinilor SARM. Prevalenţa variază foarte mult, fiind cunoscută emergenţa acestora: în Marea Britanie, proporţia tulpinilor SARM a crescut de la 1,6%, în 1983, la 13,2%, în 1997, iar în Franţa, proporţia este în prezent de 40% (5). Prevalenţa tulpinilor SARM a crescut în paralel cu implicarea lor în etiologia infecţiilor bacteriemice sau/şi septicemice; astfel, în Brazilia, aceasta este cuprinsă între 5 şi 50%, în funcţie de mărimea spitalului implicat în studiu. Unii autori recomandă folosirea termenului de tulpini SARM epidemice, pentru a sublinia rolul acestora în infecţiile nosocomiale, iar pentru a defini şi multirezistenţa care le caracterizează, se poate folosi termenul de *S. aureus* multiplu rezistent (SAMR) (5). Începând cu anul 1996, în Japonia s-au semnalat şi tulpini cu rezistenţă intermediară la vancomicină (VISA – Vancomycin intermediate *S. aureus*); tulpinile VISA se caracterizează printr-o concentraţie minimă inhibitorie (CMI) mai mare de 8 mg/l. Aceste tulpini sunt rezistente şi la teicoplanină (alt glicopeptid eficient pentru tulpinile SARM) şi, de aceea, pentru a defini acest fenomen se mai utilizează şi noţiunea de GISA (glycopeptide-intermediate *S. aureus*). De la prima semnalare, publicată în 1997, privind tulpinile VISA, şi alţi autori din SUA, Spania, Franţa, Germania sau Thailanda au identificat astfel de tulpini. Fenomenul este îngrijorător, deoarece limitează utilizarea ultimei alternative terapeutice eficiente asupra tulpinilor SARM (38, 39, 40).

Genul *Staphylococcus*

Bacteriile din genul *Staphylococcus* sunt coci Gram-pozitiv dispuşi izolat, în perechi, scurte lanţuri, dar mai ales în grămezi neregulate, cu variaţii de dimensiuni (0,5-1,5 μm), imobili şi nesporulaţi. Cele mai multe specii sunt catalază-pozitive şi facultativ anaerobe, dar cresc mai bine aerob. Există şi excepţii, care preferă anaerobioza (e.g. *S. sacharolyticus, S. aureus*, subsp. *anaerobius*). Nepretenţioşi nutritiv, cultivă pe majoritatea mediilor uzuale şi tolerează concentraţii de peste 5% NaCl, unele specii fiind chiar halofile (tolerează concentraţii de 10-15% NaCl) (2, 7, 10, 22, 31). Genul *Stapylococcus* a fost separat de fosta familie *Micrococaceae* datorită conţinutului total diferit al bazelor, compoziţiei peretelui celular, diferenţei imunologice a catalazelor, spectrului diferit de sensibilitate la antibiotice şi metabolismului în relaţie cu oxigenul (micrococii sunt aerobi, cu metabolism strict respirator). Au fost identificate, până în prezent, 33 de specii de stafilococi, dintre care 16 la om: *S. aureus* şi 15 specii de stafilococi coagulază-negativi.

Stafilococii se dezvoltă, în mod normal, la nivelul tegumentelor şi mucoaselor atât ale omului, cât şi ale animalelor şi păsărilor, fiind responsabili de majoritatea infecţiilor supurative. Capacitatea lor de a produce coagulază este strâns legată de caracteristicile patogenetice şi *S. aureus* este frecvent asociat cu producerea acestei enzime (fiind numit şi **coagulază-pozitiv**); *S. aureus* este condiţionat patogen: comensal în 20-30% dintre cazuri, este pe de altă parte frecvent implicat în infecţii supurative, septicemii, toxiinfecţii alimentare, pneumonii, meningite etc. Cea de-a doua categorie, în funcţie de acest criteriu, este reprezentată de stafilococii **coagulază-negativ**, care reunesc 32 de specii, majoritatea nepatogene sau, cel mult accidental, patogene (e.g. *S. epidermidis, S. saprohyticus, S. lugdunensis, S. scheleiferi S. haemolyticus, S. hominis, S. capitis etc.*) (2, 7, 10, 14, 27).

A. Stafilococii coagulază-pozitiv

S. aureus este prezent, în 20-30%, în narine sau/şi intestin. Pentru personalul de spital, proporţia variază, în funcţie de condiţii, între 40 şi 70%. Prezenţa pe tegumente este tranzitorie, variind între 5 şi 10%. Stafilococii sunt coci Gram pozitiv, sferici, aşezaţi mai ales în grămezi neregulate, dar şi izolat, în diplo sau în foarte scurte lanţuri; imobili, nesporulaţi. În produse patologice sunt mai ales izolaţi, în diplo sau în mici grămezi, iar în culturi bătrâne, şi chiar în puroi, devin Gram-negativ. Nepretenţioşi nutritiv, deşi facultativ anaerobi, stafilococii cultivă cel mai bine în aerobioză. Temperaturi de creştere: 10-44°C, optim la 37°C, iar pigmentogeneza este mai activă la 20°C. Pe geloză nutritivă, după incubare peste noapte la 37°C, formează colonii S, mari, rotunde, bombate, de consistenţă untoasă, pigmentate diferit: orange, galben sau alb. Pigmentogeneza, caracter variabil, este mai intensă în prezenţa aerului şi la temperatura camerei. Pe agar-sânge, coloniile sunt mai frecvent hemolitice. Capacitatea lor de a creşte pe medii cu sare permite izolarea din produse patologice contaminate (de exemplu, materii fecale sau exsudat nazofaringian). *S. aureus* este foarte rezistent: în puroi uscat, la întuneric, poate supravieţui 2-3 luni, dar este distrus după 30 de minute la 62°C căldură umedă şi după 15 minute la 121°C, sub acţiunea fenolululului, în soluţie 2%, după 15 minute, a alcoolului etilic de 70°C, după 60 de minute, şi este sensibil la acţiunea hexaclorofenului. Este rezistent la acţiunea lizozimului, la acţiunea bactericidă nespecifică a serului şi a acizilor graşi de pe tegument. Supravieţuirea în afara gazdei vii este redutabilă: rezistă în produse de carne 60 de zile, iar în carcase de animal – 42 de zile. Prezenţa stafilococului auriu a fost obiectivată după 6 zile pe pardoseli, 46 de ore pe sticlă, sau pe tegumente de la 30 minute la 30 de zile (10, 31). **Structura antigenică**. Capsula inhibă opsonizarea şi acţiunea fagocitelor; protejează împotriva acţiunii distructive intermediată de C'; numai unele tulpini de *S. aureus* prezintă antigene capsulare (*in vivo* sunt mai frecvente, comparativ cu posibilităţile noastre de a le menţine *in vitro*). Peptidoglicanul asigură stabilitatea osmotică; stimulează producerea endogenului pirogen; este chemoatractant pentru leucocite; inhibă fagocitoza şi chemotaxia. Proteina A este prezentă la 90% dintre tulpini, în cantităţi variabile, fiind eliberată în mediu în timpul cultivării, are funcţii complexe şi este imunogenă, iar anticorpii anti-proteină A sunt prezenţi la persoanele cu infecţii severe. Acidul teichoic membranar este un antigen cu specificitate de specie care poate fi evidenţiat prin reacţii de precipitare; după infecţii repetate determină reacţii de hipersensibilizare, este receptor pentru bacteriofagi, realizează ataşarea la receptorii celulari ai mucoaselor şi reglează concentraţia în cationi la nivelul membranei celulare. Membrana citoplasmică realizează o veritabilă barieră osmotică, reglează aporturile şi eliminările de substanţe intra- şi

Tabelul I
Exotoxinele şi exoenzimele produse de *S. aureus*

Factori asociaţi bacteriei	Produşi extracelulari
Capsulă	Enterotoxine
Proteina A	Toxina epidermolitică
Proteina de legare a fibronectinei	Toxina sindromului şocului toxic (TSSS-1)
Proteina de legare a colagenului	Hemolizine
	Leucocindine
	Stafilochinază

extracelular, fiind sediul biosintezelor enzimelor respiratorii. Toxinele şi enzimele implicate în patogenitate sunt şi ele antigene. *S. aureus* produce numeroase exotoxine şi exoenzime (agresine); mulţi factori sunt prezenţi doar la unele tulpini (Tabelul I) (7, 10).

Unele tulpini de *S. aureus* produc *enterotoxină termostabilă* (rezistă 30 de minute la fierbere) şi rezistentă la acţiunea enzimelor digestive. Prin ingerarea ei împreună cu alimentele în care s-a multiplicat, bacteria poate duce la fenomene de toxiinfecţie alimentară. S-au descris 6 tipuri antigenice; cele mai frecvent implicate în patologia umană sunt serotipurile A şi D. Enterotoxina B este posibil implicată în patogenia sindromului şocului toxic stafilococic (SSTS), ca şi a enterocolitei stafilococice post-antibiotice. *Toxinele exfoliative sau epidermolitice* sunt reprezentate de 2 proteine codificate plasmidic, acţionând chiar la distanţă de focarul de infecţie, provocând dizolvarea matricei de mucopolizaharide de la nivelul epidermului cu ruperea desmozomilor, desprinderea epidermului până la nivelul stratului granulos, cu pierderea de fluide prin tegumentul lezat. Tulpinile care produc una sau ambele toxine sunt cauza „sindromului pielii opărite". Ambele toxine sunt antigenice, iar anticorpii anti-toxine exfoliative au rol protector. Toxina 1a sindromului şocului toxic stafilococic (TSST-1) sau *toxina pirogenă* a fost identificată la tulpinile de stafilococ implicate în etiologia acestui sindrom, care a fost raportat ca o complicaţie a abceselor stafilococice, a osteomielitelor, a suprainfectării plăgilor chirurgicale sau a pneumoniilor stafilococice postgripale. Rolul său în etiopatogenia SSTS nu este foarte clar; s-a demonstrat cu certitudine, prin modele experimentale pe animale de laborator, rolul său de a amplifica răspunsul letal indus de infime cantităţi de endotoxină (aparţinând bacteriilor Gram negativ). Au fost puse la punct numeroase metode de laborator pentru evidenţierea TSST-1: latexaglutinarea, ELISA, imunobloturi pe coloană ş.a. *Leucocidina* produsă de *S. aureus* este o exotoxină cu efect toxic direct la nivelul membranei citoplasmatice şi lizozomale a PMN, determinând degranularea citoplasmei, cu liză celulară în final. Această toxină alterează permeabilitatea celulară pentru K^+ şi alţi ioni. *Hemolizinele*, în număr de 4, prezintă numeroase activităţi biologice; alfa-hemolizina are efect letal pentru mai multe tipuri de celule, inclusiv PMN umane; lizează eritrocitele mai multor specii animale, este dermonecrotică după injecţii subcutanate şi are efect letal asupra animalelor inoculate intravenos. Mai frecvent implicate în patologia umană sunt hemolizinele α şi δ. Hemolizina δ este o citotoxină care inhibă absorbţia apei în intestin şi a fost incriminată în patogenia enterocolitelor post-antibiotice. Hemolizina β, o sfingomielină, este activă pe mai multe tipuri de celule; are proprietăţi hemolitice ce pot fi amplificate prin expunerea celulelor roşii la rece (este aşa-numita hemoliză „cald-rece"). Hemolizina χ, ca şi δ, determină liza diferitelor tipuri de celule. Enzimele implicate în patogenia infecţiei stafilococice sunt reprezentate de hialuronidaze, stafilochinază, coagulază, catalază, lipaze, β lactamaze. *Hialuronidaza* hidrolizează matricea intracelulară a mucopolizaharidelor tisulare, determinând, mai ales în fazele iniţiale ale infecţiei, diseminarea acesteia. Stafilochinaza, numită şi *fibrinolizină*, este produsă prin conversie lizogenică de stafilococi în fază staţionară, având acţiune fibrinolitică prin activarea plasminogenului. Prin liza trombilor septici intravenoşi ar putea realiza diseminarea infecţiei cu apariţia septicopioemiei. *Coagulaza*, forma liberă (solubilă) şi cea legată, este produsă de peste 96% dintre tulpinile de *S. aureus* şi poate acţiona ca factor opsonizant şi antifagocitar prin acţiunea ei de a acoperi bacteria cu fibrină. Determină apariţia trombilor septici endovenoşi în focarul de infecţie. Evidenţierea producerii de coagulază reprezintă testul major, prezumtiv, de identificare a *S. aureus*. *Catalaza* inactivează peroxidul de hidrogen toxic şi radicalii liberi formaţi de către sistemul mieloperoxidază, intrafagocitar, după ingestia bacteriilor. *Lipazele* sunt active asupra lipidelor din plasmă şi din sebum. Aceasta explică tropismul stafilococilor pentru unitatea pilosebacee. Virulenţa scade când sinteza lipazelor este reprimată în cursul găzduirii unor profagi (7, 10, 31). *β lactamazele*, în număr de trei, explică rezistenţa stafilococilor la penicilină şi antibiotice penicilin-like. Producerea acestor enzime de peste 90% dintre tulpinile de *S. aureus* poate fi inductibilă (rezistenţa ce apare numai în prezenţa antibioticelor β lactam) sau constitutivă. Genele care codifică sinteza acestor enzime sunt de tip plasmidic, ele fiind şi carrier-ul rezistenţei pentru alte antibiotice, cum ar fi eritromicina sau tetraciclinele. În populaţiile de *S. aureus*, variabilitatea este relativ frecventă, explicând numeroasele tipuri cu diverse caractere de cultură (pigmentogeneză, hemoliza prezentă sau nu), rezistenţă la antibiotice şi patogenitate (prezenţa sau nu a unor factori de virulenţă) (7, 10). **Imunitatea antistafilococică.** Speciile virulente de stafilococi rezistă fagocitozei; cel mai frecvent, aceste tulpini s-au dovedit a fi de *S. aureus*. Această rezistenţă poate fi dată de

producerea capsulei *in vivo* şi, în parte, datorată producerii de coagulază, care protejează bacteria prin bariera de fibrină. Pare a fi unanim acceptată ideea că *S. aureus* este fagocitat în prezenţa unor cantităţi adecvate de Ac; bacteria ingerată supravieţuieşte într-o cantitate mică şi este dificil pentru organismul gazdei să elimine complet infecţia. Când aceasta este controlată insuficient, apar leziuni severe chiar la gazda imunizată; mecanismul cel mai probabil este o reacţie de hipersensibilizare de tip întârziat. În general, imunitatea antistafilococică este puţin cunoscută: nu se ştie de ce lipseşte o corelaţie între titrul unui anumit anticorp şi rezistenţa sau receptivitatea la infecţiile cu *S. aureus*. Ac anti-leucocidină fac excepţie (par a fi protectori faţă de infecţiile recurente). Nu se ştie, de asemenea, de ce vaccinul antistafilococic (anatoxina, vaccinul polivalent, autovaccinul) stimulează rezistenţa imună specifică a organismului doar la 50% dintre vaccinaţi (7, 43).

Aspecte clinice

În pofida portajului relativ ridicat, frecvenţa infecţiilor cu stafilococ nu este foarte mare. Factorii care favorizează apariţia infecţiilor sunt: deficienţele chemotaxiei leucocitare congenitale (de exemplu, sindromul Down, sindromul Job, sindromul Wiskott-Aldrich) sau dobândite (diabetul, artrita reumatoidă); deficienţe ale opsonizării prin Ac (de exemplu, hipogammaglobulinemia); deficienţe ale distrugerii intracelulare a bacteriilor secundar fagocitozei (de exemplu, boala granulomatoasă cronică); leziuni cutanate (de exemplu, arsuri, incizie chirurgicală, eczeme); prezenţa de corpi străini (de exemplu, suturi, proteze); infecţii cu alte microorganisme (mai ales virusuri); boli cronice, cum ar fi cele maligne, bolile cardiace sau alcoolismul; administrarea preventională sau terapeutică a antibioticelor (43). **Infecţiile cutanate.** *Foliculita* este cea mai frecventă infecţie cutanată produsă de *S. aureus*, caracterizată prin prezenţa bacteriei la nivelul foliculului pilos şi apariţia dermonecrozei. În final, acumularea ţesutului necrozat duce la apariţia de puroi care drenează la exterior. Extinderea infecţiei la nivelul glandei sebacee duce la apariţia *furunculului*, iar propagarea infecţiei cu prinderea mai multor unităţi pilosebacee şi a ţesutului celular subcutanat duce la apariţia *carbunculului* sau *furunculului antracoid.* Când infecţia afectează unităţile pilosebacee axilare sau perineale, care au şi glande sudoripare apocrine, determină *hidrosadenita.* Reacţiile de hipersensibilizare întârziată faţă de antigenele stafilococice (de exemplu, acidul teichoic) duc la exacerbarea reacţiilor inflamatorii şi necrotice din focar. *Panariţiile* sunt printre cele mai frecvente infecţii stafilococice. *Impetigo* este o infecţie superficială care afectează mai ales copii mici, localizată cu precădere la nivelul feţei sau membrelor. Iniţial apare sub forma unor macule care apoi formează vezicule pline de puroi, având la bază o zonă eritematoasă. După ruperea pustulelor apar crustele. Mai frecvent este determinat de streptococul de grup A, dar şi de stafilococ sau de asocierea lor. Când tulpina infectantă este şi toxigenă (de exemplu, toxina exfoliativă), determină la nou-născut sau la adulţii imunosupresaţi *sindromul stafilococic al pielii opărite* (numit şi *pemfigus neonatorum* sau *impetigo bulos*) (7, 43). **Infecţii ale mucoaselor:** otite, sinuzite apar mai ales după infecţii virale. Infecţiile uterine apar *post-abortum.* **Pneumonia şi empiemul.** *S. aureus* poate determina infecţii respiratorii după aspiraţia secreţiilor respiratorii sau pe cale hematogenă, secundar diseminării de la un focar aflat la distanţă. Răspândirea hematogenă este mai frecventă la pacienţii cu endocardite şi bacteriemii, secundar contaminării unui cateter intravascular sau a căii de acces realizată pentru hemodializă. Empiemul afectează aproximativ 10% dintre pacienţii cu pneumonie; 1/3 dintre cazurile de empiem sunt produse de *S. aureus* (7, 12, 43). **Infecţiile bacteriemice, septicemice sau metastatice** se întâlnesc în 90% dintre infecţiile septicemice; frecvent, stafilococcemiile evoluează cu metastaze septice viscerale, cunoscute şi sub numele de septicopioemie (de exemplu, pleuro-pulmonare, renale, endocardice etc.). Localizarea nazogeniană predispune la infecţii grave din cauza riscului tromboflebitei faciale cu extindere endocraniană prin intermediul sinusului cavernos, numită şi *stafilococia malignă a feţei. Endocardita stafilococică* este o infecţie severă, cu o mortalitate de 50%. *Osteomielita* şi *artritele septice*, produse pe cale hematogenă sau post-traumatice, au hemoculturile pozitive în numai 50% dintre cazuri. *Abcesul Brodie* este o formă particulară de osteomielită a adultului, localizată la nivelul metafizei oaselor lungi. *S. aureus* este cel mai frecvent agent etiologic al artritelor septice la copiii mici, ca şi la adulţii care primesc injecţii intraarticulare sau prezintă anomalii mecanice intraarticulare. Infecţia afectează mai ales articulaţiile mari (şold, genunchi, cot, umăr). **Toxiinfecţiile alimentare:** după o incubaţie scurtă, de 2-3 ore, apar hipersalivaţie, greţuri, vărsături, dureri abdominale, uneori diaree apoasă, fără febră. Vindecarea spontană după 1-2 zile survine prin eliminarea toxinei din organism. Evidenţierea toxinei se poate face prin reacţii de precipitare în gel sau latex aglutinare. **Sindromul şocului toxic stafilococic** (SSTS). A fost iniţial asociat doar cu utilizarea absorbantelor intravaginale, pentru ca mai apoi să fie în relaţie şi cu alte infecţii localizate ale adultului (*post-partum*, *post-abortum*, arsuri). Debutul este brusc, aproximativ în a 5-a zi a menstrei, cu febră înaltă, hipotensiune, vărsături, mialgii şi exantem cutanat scarlatiniform, urmat de descuamarea tegumentului la nivelul palmelor şi plantelor. La aceste paciente s-a constatat prezenţa în 100% dintre cazuri a tulpinilor de *S. aureus* producătoare de TSTS-1 (atât la nivelul vaginului, cât şi în tamponul prelevat). Frecvent, tulpinile izolate produceau şi enterotoxină F. Pe lângă TSTS-1, peste 90% dintre tulpinile izolate din sindroame non-menstruale eliberau şi enterotoxină B. Riscul unei infecţii recurente, în absenţa tratamentului cu antibiotice, este de 65% (7, 43). **Sindromul pielii opărite** (SPO) este o necroză de natură toxică la nivelul epidermului (numită şi boala Ritter). Debutul este brusc, cu eritem perioral localizat, care apoi se extinde la nivelul corpului, în 2 zile. La presiunea uşoară a tegumentului, stratul superficial al epidermului clivează (semnul Nikolsky). Curând, apar bule mari cu lichid, urmate de descuamarea epiteliului. Bulele conţin lichid clar, fără microorganisme, ceea ce susţine teoria toxică a acestei afecţiuni. Vindecarea survine la 7-10 zile de la apariţia anticorpilor protectori. O formă localizată a SPO este *impetigo bulos*. În acest caz, cultura este pozitivă, iar semnul Nikolsky absent. Acest impetigo bulos a fost asociat cu unele tulpini de stafilococ (de exemplu, cele cu fagul tip 71) (43). **Diagnosticul de**

laborator este orientat în funcție de sindromul clinic, iar ca material pentru investigare se folosesc puroiul, sângele, sputa, materiile fecale, alimentele incriminate etc., care vor fi însămânțate pe mediile neselective sau selective folosite frecvent (agar-sânge, bulion thioglicolat, agar hiperclorurat cu manitol şi roşu fenol etc.) şi medii diferențiale (de exemplu, agar-trehaloză-manitol şi/sau bulion-trehaloză-manitol). În cazul toxi-infecțiilor alimentare se recomandă izolarea *S. aureus* din alimentele incriminate, lichidul de vărsătură şi/sau materiile fecale, leziunile deschise purulente, narinele şi mâinile personalului care a manipulat sau preparat alimentele respective. Pentru bacteriologia alimentelor este recomandat şi bulionul hiperclorurat, ca mediu de îmbogățire. După obținerea culturilor, stafilococii pot fi separați de alți coci Gram-pozitiv prin aspectul lor microscopic şi prin caracterele de cultură, ca şi prin proprietățile biochimice. Caracterizarea intraspecie a izolatelor pentru scopuri epidemiologice se poate face prin analizarea tipului de sensibilitate la antibiotice (antibiograma), profilul biochimic (biotipul), sensibilitatea la bacteriofagi (tiparea fagică) sau analiza acizilor nucleici. Tiparea fagică distinge tulpinile de stafilococ prin capacitatea lor de a liza o colecție standard de bacteriofagi (au fost propuse 5 grupuri: de la I la V, iar din 1998, 10 bacteriofagi sunt utilizați pentru identificarea tulpinilor SARM). O anumită tulpină este identificată prin sensibilitatea ei la un bacteriofag specific (10, 31). **Diagnosticul serologic.** Ac anti-acid teichoic sunt prezenți la mulți pacienți (de exemplu, cu endocardite). Aceştia apar la aproximativ 2 săptămâni de la debutul bolii. Prezența anticorpilor în titru crescut la pacienți cu bacteriemie este un criteriu pentru prelungirea terapiei. Totuşi, serologia negativă trebuie interpretată cu prudență, deoarece testul este relativ puțin sensibil; pe de altă parte, testul este rareori utilizabil la pacienții cu osteomielită, unde infecția este relativ sechestrată. Ac se pot evidenția prin tehnici cum ar fi: IEC (imunelectroforeză în contracurent), ID (imunodifuzie); cea din urmă este preferabilă, deoarece IEC, deşi este mai sensibilă, este mai puțin specifică) (7, 10). Cunoaşterea particularităților tulpinilor de *S. aureus* implicate va permite orientarea terapeutică astfel: infecțiile minore (de exemplu, impetigo, furuncule) se vindecă spontan, după ce drenează. Antiseptizarea şi drenajul chirurgical al colecției sunt, de regulă, suficiente, nefiind necesară antibioterapia sistemică; se folosesc drept topice locale: bacitracină, acid fusidic, mupirocin, clorhexidină etc. Aplicarea lor la nivelul narinelor preîntâmpină răspândirea agentului patogen de la purtătorii sănătoşi, ca şi infecțiile recurente prin autoînsămânțare. Pentru cei din anturaj se impun aceleaşi măsuri, aplicarea la nivelul narinelor a pomezilor antistafilococice, de 2 ori pe zi, timp de 4 săptămâni, urmată de control bacteriologic. Eradicarea portajului este deseori anevoioasă, necesitând 4-15 luni de tratament. În infecțiile severe (de exemplu, septicemii, bronhopneumonii) se impune antibioterapia; în acest caz, există 2 categorii de probleme: penetrarea redusă a antibioticului în focar, din cauza țesutului necrotic şi a fibrinei în mari cantități, ca şi rezistența la antibiotice a stafilococilor. Drenajul chirurgical al colecțiilor închise este esențial; tratamentul trebuie condus după antibiogramă, cu doze mari de antibiotic care să asigure efectul acid în focarul de infecție înaintea selectării unei clone rezistente. Pentru izolatele din septicemii se impune determinarea concentrației minime bactericide (CMB), deoarece concentrația minimă inhibitorie (CMI) poate fi încadrată în mod fals în limitele normale ale sensibilității pentru penicilină şi oxacilină, urmare a fenomenului de toleranță. În cazul unei tulpini tolerante, se impune reevaluarea schemei terapeutice. Antibioticul de elecție pentru tulpinile neproducătoare de beta-lactamază este penicilina, iar în cele cu tulpini producătoare (astăzi în procentaj de peste 90%) se impune utilizarea unei peniciline de semisinteză (de exemplu, oxacilină, meticilină). Alte antibiotice utile sunt: eritromicina, lincomicina (mai ales în infecțiile osoase) pristinamicina, fucidina, vancomicina. Rezistența la macrolide se instalează rapid, de aceea, în terapiile prelungite, eritromicina se administrează în asociere cu un alt antibiotic. Este de preferat păstrarea „în rezervă" a unuia sau mai multor antibiotice (de exemplu, vancomicina, lincomicina). Infecțiile cu SARM prezintă o rezistență multiplă la antibiotice, inclusiv toate antibioticele beta-lactamice şi adesea macrolidele, aminoglicozidele, cotrimoxazolul, fenomen dificil de controlat, mai ales dacă evoluează în mediul de spital. Descrierea, în Japonia, începând cu anul 1997, a tulpinilor de *S. aureus* cu rezistență intermediară la vancomicină a fost urmată de relatări similare, în zone diferite ale globului, situație îngrijorătoare având în vedere locul şi rolul vacomicinei în terapia actuală a infecțiilor cu tulpini SARM (39-41).

Procesul epidemiologic

Stafilococii sunt ubicvitari, **sursa de agent patogen** fiind reprezentată de *bolnavii internați sau aflați printre personalul medico-sanitar* şi de *purtătorii sănătoşi*. Colonizarea pacienților reprezintă principala sursă de stafilococ în mediul de spital. Aproximativ 10-40% dintre vizitatorii şi pacienții recent admişi în spital sunt purtători sănătoşi de *S. aureus*. Această colonizare poate reprezenta *primum movens* în infecțiile endogene, după care aceşti pacienți devin o sursă de stafilococ pentru anturaj, ceilalți pacienți şi personalul de spital. Pacienții care prezintă cantități mari de bacterii la nivelul narinelor sunt mult mai frecvent purtători ai aceluiaşi tip fagic şi la nivelul tegumentelor, putând transmite stafilococul mai frecvent anturajului (5, 6). În secțiile de nou-născuți, copiii care devin colonizați cu *S. aureus* pot, la rândul lor, să-l transmită altora, iar cei care devin purtători nazali pot dezvolta, concomitent, infecții pulmonare şi elimina un număr mare de bacterii în mediu. **Transmiterea** stafilococului se poate face *direct*, prin intermediul picăturilor Flügge, în condițiile contactului interuman strâns. Purtătorii nazali pot avea un rol important în transmiterea bacteriei. Personalul medical se poate contamina de la pacienți şi, la rândul lor, pot transmite infecția altor pacienți; 20-50% dintre cadrele medii din spitale sunt purtătoare de *S. aureus*, procentajul putând ajunge la 70-80% (7). Numărul de unități formatoare de colonii (UFC) izolate de pe mâinile personalului variază între 100 şi 24 de milioane, cu o medie de 40.000 (5). Transmiterea *S. aureus* prin modul *indirect* presupune vehicularea acestuia de la surse la receptivi prin aer, pulberi septice, obiecte, alimente, mâini sau insecte contaminate. Transmiterea prin aerul contaminat presupune vehicularea bacteriei prin intermediul particulelor septice cu dimensiuni sub 5 μm diametru, care pot rămâne suspendate în aer timp

îndelungat, sau prin intermediul particulelor de praf contaminate. Deşi ponderea acestei transmiteri este dificil de apreciat, se presupune că un rol important în această cale de vehiculare a *S. aureus* îl au pacienţii cu plăgi cu drenaj larg, arşii, zonele de dermatite contaminate sau infectate. Schimbarea pansamentelor sau a lenjeriei acestor pacienţi antrenează agenţii patogeni care contaminează suprafeţe sau sunt transmişi aerogen personalului medical şi altor pacienţi care, la rândul lor, devin purtători nazali de *S. aureus*. Un posibil mecanism de transmitere pentru tulpinile SARM îl constituie alimentele contaminate de cei care le manipulează (26). Dintre pacienţii colonizaţi cu tulpini SARM, 30-60% vor evolua spre diverse infecţii: bacteriemii, infecţii ale plăgilor, infecţii urinare sau pulmonare. Colonizarea cu astfel de tulpini este mai frecventă la nivelul narinelor, plăgilor cronice, ulcerelor de *decubitus*, perineului şi în jurul orificiilor de gastro- sau traheostomă, fiind eliminate prin urină şi spută. Dintre acestea, cel mai frecvent sediu al colonizării cu tulpini SARM sunt narinele şi, de aceea, în tentativele de depistare a purtătorilor se vor recolta exsudate prelevate de la acest nivel. Importante în precizarea categoriei de purtător sunt recoltările în dinamică, deoarece starea de purtător poate fi permanentă sau doar tranzitorie. În cazul personalului de spital, colonizările cu astfel de tulpini, spre deosebire de pacienţi, duc rar la infecţii, dar reprezintă o importantă sursă pentru persoanele pe care le îngrijesc.

Prevenţie

Prevenţia generală se va realiza prin mijloace comune în secţiile de terapie intensivă, de arşi, de chirurgie cardio-vasculară sau neonatologie. Rezistenţa deosebită a *S. aureus* în mediul extern impune respectarea măsurilor de decontaminare şi sterilizare corectă a instrumentarului medical şi nemedical, de decontaminare a pardoselilor, mobilierului şi echipamentelor. Protecţia plăgilor operatorii prin asepsie şi antisepsie poate preveni infecţiile postoperatorii cu stafilococ iar măsurile recomandate pentru evitarea contaminării plăgii operatorii trebuie să conducă la scăderea riscului infecţiilor postoperatorii cu stafilococ. Utilizarea preoperator, la îmbăierea pacienţilor, a unor săpunuri antimicrobiene este teoretic utilă, însă studiile întreprinse în acest sens nu au adus dovezi convingătoare. Îndepărtarea preoperatorie a pilozităţii prin tundere cu sisteme electrice, şi nu prin bărbierire scade riscul contaminării plăgii operatorii, inclusiv cu *S. aureus*. (10). În fiecare instituţie spitalicească trebuie instituit un *plan de control* strategic pentru a preveni, depista şi controla infecţiile şi colonizările cu tulpini multiplu rezistente la antibiotice; planul trebuie să includă şi măsurile de supraveghere şi control al consumului inutil de antibiotice şi să prevadă ca vancomicina, antibioticul de elecţie pentru tratarea infecţiilor cu tulpini de SARM, să fie strict utilizată în acest scop. Spălarea corectă a mâinilor este de o importanţă capitală; personalului medical i se cere să se spele pe mâini cel puţin 10 secunde înainte de a părăsi rezerva unui pacient, chiar dacă a purtat mănuşi; pentru o spălare mai eficientă se urmăresc instrucţiunile din *Ghidul pentru spălarea şi antiseptizarea mâinilor personalului medical*, folosindu-se mai ales soluţii antiseptice alcoolizate, pentru a preveni vehicularea tulpinilor SARM, cu precauţii speciale pentru secţiile cu risc crescut. Depistarea activă a purtătorilor sănătoşi de *S. aureus*, preoperator, mai ales a pacienţilor supuşi intervenţiilor cardio-toracice, urmată de aplicarea intranazală, de trei ori pe zi, a produsului mupirocin, timp de 5 zile, s-au dovedit eficiente în eradicarea portajului nazal de *S. aureus*. Utilizarea continuă sau intermitentă a mupirocinului reduce incidenţa infecţiilor invazive la pacienţi hemodializaţi cronic sau care fac hemodializă peritoneală în ambulatoriu (3, 21, 26, 45). Măsurile generale pentru prevenţia pneumoniilor nosocomiale ar trebui să reducă incidenţa episoadelor determinate de *S. aureus* (38). Strategiile pentru prevenirea suprainfectării cateterelor endovenoase se referă, în principal, la: respectarea regulilor care ţin de cateterul propriu-zis (material, metode de inserţie, durata de utilizare etc.) şi la măsurile generale (educaţie riguroasă şi ţintită, însuşirea corectă a tehnicilor de asepsie şi antisepsie etc.) (5). Au fost adoptate până în prezent numeroase strategii pentru a limita răspândirea infecţiilor cu *Saureus* în spitale, dar nici una nu s-a dovedit aplicabilă la toate spitalele. În multe unităţi sanitare se utilizează un set de măsuri pentru a limita circulaţia tulpinilor SARM, raportat la condiţiile particulare existente. Comitetul de Control al Infecţiilor de Spital al CDC Atlanta, SUA, recomandă utilizarea *„Precauţiilor standard*"; acestea trebuie aplicate în momentul contactului cu orice pacient colonizat sau infectat cu tulpini SARM (vezi *Ghidul pentru precauţiile de izolare în spitale* publicat de experţii CDC) (49). **Prevenţia specială** se referă mai ales la grupurile cu risc major, medical sau nemedical, care pot beneficia de protecţia faţă de agresiunea *S. aureus* cu antibiotice, prevenirea amplificării circulaţiei tulpinilor de SARM. *Terapia de decolonizare* constă în utilizarea de antibiotice pentru a trata persoanele colonizate în scopul reducerii numărului de surse de agent patogen: (a) decolonizarea pacienţilor se practică numai în situaţii speciale, legate de factori de risc clasici; se preferă topicele locale cu bacitracină ori mupirocin sau antibiotice cu administrare sistemică: cotrimoxazol, ciprofloxacin, eritromicină etc. Nu se indică vancomicina, în primul rând, deoarece nu este eficientă pentru decolonizare şi, în al doilea rînd, pentru a-şi păstra regimul de antibiotic de rezervă pentru tratarea infecţiilor cu tulpini SARM (24); (b) personalul medical: cultivarea probelor de exsudat nazal sau nazofaringian se va face ori de câte ori o va impune contextul epidemiologic, respectiv dacă există suspiciunea că persoana respectivă a fost sursă de SARM; decolonizarea se practică în cazul persoanelor considerate, după izolări în dinamică, purtători permanenţi, preferându-se aplicaţiile intranazale cu mupirocin. În ultimii ani s-au semnalat şi tulpini SARM rezistente la mupirocin: astfel, în 1994, în Polonia, s-a raportat o izbucnire intraspitalicească cu tulpini rezistente la mupirocin care a continuat de-a lungul anului şi a fost urmată de o epidemie cu tulpini SARM în anul 1996 (5, 24).

Prevenţia specifică: *S. aureus* are antigene multiple, dar slab imunogene. Au existat numeroase încercări de imunizare activă, care au urmărit să asocieze cât mai multe antigene cu excluderea acelora corpusculare, sensibilizante. Vaccinurile obţinute şi utilizate au inclus tulpini omorâte şi asociate cu anatoxine. S-au preparat şi utilizat numeroase

„autovaccinuri". Vaccinurile candidate, moderne, includ recombinanți genetici și polipeptide sintetice.

B. Stafilococii coagulază-negativ

În prezent, sunt recunoscute 32 de specii de origine umană sau animală aparținând acestei categorii; majoritatea sunt nepatogene, fără interes medical. În ultimii 20 de ani, locul lor în patologie a fost reconsiderat, urmare a creşterii numărului manevrelor medicale invazive (de exemplu, sonde, catetere de material plastic, introduse cu scop terapeutic de cele mai multe ori) sau a inserțiilor protetice (de exemplu, valve cardiace, şunturi, proteze vasculare și articulare). Dintre speciile umane, majoritatea colonizează narinele și tegumentul. Cu excepția *S. epidermidis*, omniprezent pe tegumente, celelalte specii au tropism pentru anumite biotopuri: scalp, față, conduct auditiv extern, regiunea perineală etc. Unii dintre stafilococii coagulază-negativ şi-au dovedit potențialul de patogeni oportunişti. Dintre aceştia, *S. epidermidis*, care deține cel mai înalt potențial de patogenitate, determină infecții nosocomiale în secții de nou-născuți sau oncologie, fiind prima cauză de bacteriemie în aceste tipuri de unități. În secțiile de chirurgie cardio-vasculară poate determina infecții de *peace-maker*, infecții ale grefei vasculare, endocardită subacută a valvelor protezate. Poate fi patogen primar în infecțiile asociate cu şunturile lichidului cefalorahidian, protezele articulare, dispozitivele ortopedice. A fost implicat și în infecții articulare în absența unor factori predispozanți și, mai rar, în osteomielite. *S. epidermidis* a fost considerat ca patogen primar și în cazul pacienților cu dializă peritoneală ambulatorie cronică, fiind frecvent izolat și din infecții ale tractusului urinar: cistită, uretrită, pielonefrită. O altă categorie de infecții este reprezentată de cele oculare, care pot determina endoflamite postchirurgicale. Aproape toate tulpinile izolate conțin plasmidul R de codificare a sintezei de beta-lactamaze, aproximativ 1/3 sunt rezistente la aminoglicozide, iar 2/3 la tetracicline, eritromicină, clindamicin şi cloramfenicol; cele izolate din infecții nosocomiale sunt purtătoare a multiple gene de rezistență, iar 80% dintre tulpinile izolate din endocarditele secundare protezelor valvulare au fost meticilină-rezistente. Vancomicina rămâne, și în cazul *S. epidermidis*, antibioticul de elecție alături de chinolone (5, 7, 24, 31, 42, 43). *S. saprophyticus* a fost frecvent asociat infecțiilor urinare, la femei și bărbați tineri, activi sexual, la care determină uretrite, prostatite, pielonefrite, dar și infecții ale plăgilor sau septicemii. *S. haemolyticus* a fost izolat în endocardite subacute chiar în absența protezelor valvulare, ca și în septicemii, peritonite, infecții ale tractusului urinar, ale plăgilor chirurgicale, ale oaselor sau articulare. Dintre speciile recent descrise, *S. lugdunensis* și *S. scheleiferi* sunt considerați oportunişti semnificativi. Pot coloniza cateterele, tuburile de dren etc. *S. lugdunensis* determină endocardite pe valve protetice sau native, infecții de cateter, septicemii, abcese cerebrale, infecții profunde, osteite, osteoartrite cronice, infecții ale protezelor vasculare, infecții cutanate și ale plăgilor, infecții ale lichidului peritoneal. *S. scheleiferi* a fost implicat ca agent etiologic al empiemului cerebral, infecții ale plăgilor, bacteriemiilor, osteitelor rahisului și infecțiilor de cateter (14, 25, 34-36, 42, 43). Alte specii, cum sunt *S. hominis*, *S. warneri*, *S. simulans*, *S. cohnii*, *S. sacharolyticus*, *S. capitis* subsp. *urealyticus* și *S. xylosus*, au fost mai rar implicate în patologia umană, izolarea lor din prelevate patologice trebuie susținută printr-o serie de criterii clinice și de laborator. *S. warneri* a fost invocat în etiologia unor osteomielite și infecții urinare, la ambele sexe (25, 48).

Procesul epidemiologic

În perioada 1990-1995, stafilococii coagulază-negativ (SCN) determinau, în SUA, aproximativ 11% dintre infecțiile nosocomiale. CDC Atlanta raportează că SCN sunt a treia cauză de infecții nosocomiale, cu o pondere de: 31% în septicemii, 13% în plăgi chirurgicale și 14% pentru alte *situs*-uri (13). Deşi SCN nu sunt la fel de virulenți ca *S. aureus*, totuşi infecțiile determinate de ei reprezintă o importantă cauză de morbiditate și mortalitate. Astfel, bacteriemiile și septicemiile duc la prelungirea duratei de spitalizare, iar rata mortalității poate atinge 14%. Infecțiile valvelor cardiace protezate, ale grefelor vasculare, protezelor, şunturilor ventriculoperitoneale sau ale altor dispozitive sunt frecvent determinate de SCN. **Sursa de agent patogen** este de cele mai multe ori endogenă, tulpinile implicate ca agenți etiologici sunt cele care colonizează pacienții admişi în spital. Microbiota indigenă conține 10^5 UFC/cm^2 SCN și, de aceea, ei determină frecvent infecții ale tegumentelor din jurul locului de inserție a cateterelor, al protezelor sau plăgilor operatorii. Este posibilă chiar implicarea factorilor genetici în predispoziția unor persoane de a trece de la relația de comensalism la cea de parazitism (11, 29). SCN pot contamina punctul de inserție a cateterelor și lumenul cateterelor de dializă. La nou-născuți și la pacienții imunocompromiși, SCN, care colonizează tegumentele și mucoasele, sunt de cele mai multe ori cauza unor infecții. Pacienții care se colonizează în mediul de spital cu tulpini multiplu rezistente la antibiotice sunt, la rândul lor, surse pentru alți pacienți. Colonizarea personalului medical este o altă modalitate importantă pentru producerea infecțiilor nosocmiale. Tulpinile de *S. epidermidis* de pe mâinile chirurgilor cardio-vasculari s-au dovedit a fi identice cu cele izolate de la nivelul plăgii sternale sau al valvelor protezate la pacienții care au dezvoltat infecții postoperatorii (6). Izbucnirile epidemice legate de aceste surse au încetat în momentul decontaminării mâinilor. Personalul din unitățile de neonatologie reprezintă o importantă sursă de SCN, mai ales cu tulpini rezistente. Nou-născuții pot achiziționa tulpini de SCN și de la mamele lor, mai ales în timpul naşterii. Rolul SCN, care contaminează obiecte din mediu în inițierea infecțiilor nosocomiale, este minor. Rar s-au izolat tulpini de SCN din lichide cu administrare parentarală. Aceste microorganisme pot contamina și echipamentele medicale, soluțiile de irigație, hainele personalului medical și suprafețele. **Modul de transmitere.** Transmiterea prin contact direct de către chirurgii cardio-vasculari contaminați a fost, de multe ori, demonstrată. Frecvent, contaminarea are loc în timpul operației, SCN de pe mâinile chirurgilor ajung în câmpul operator chiar și prin porii mănuşilor chirurgicale (41). Transmiterea prin aerul contaminat este posibilă și pentru SCN, iar reducerea încărcăturii bacteriene din aerul sălii de operație cu ajutorul sistemelor speciale de filtrare a aerului a dus și la

scăderea infecțiilor nosocomiale cu SCN. De asemenea, este posibilă transmiterea indirectă prin intermediul echipamentelor medicale sau îmbrăcămintei personalului, contaminate cu SCN. **Receptivitatea.** Cei mai importanți factori de risc pentru infecția cu SCN sunt legați de gazdă, care poate prezenta plăgi ale tegumentelor și mucoaselor, imunosupresie (mai ales neutropenie), deficite ale apărării generale sau locale legate de opsonizare, administrarea i.v. de emulsii bogate în lipide nou-născuților și, mai ales, de prezența corpilor străini. La acestea se mai poate adăuga administrarea de antibiotice în condițiile în care pot favoriza colonizarea și infecțiile tegumentelor cu tulpini cu rezistență multiplă. *S. epidermidis* este cel mai virulent SCN, din cauza echipamentului de patogenitate responsabil, mai ales, de fenomenul de aderență la suprafețele de inserție; s-au pus în evidență substanțe polizaharidice de tip capsular, adezina polizaharidică capsulară și, posibil, prezența de alfa și gamma hemolizine, hemaglutinine, lipaze, esteraze și proteaze (34).

Prevenția

Măsurile de prevenție generală, destinate evitării contaminării plăgilor postoperatorii cu *S. aureus*, sunt valabile și în cazul SCN. Pe lângă cele menționate se mai pot adăuga necesitatea reducerii aglomerației în sălile de operație și evitarea mișcărilor și deplasărilor inutile; utilizarea de izolatoare de plastic în timpul implantării șunturilor pentru lichid cefalorahidian și a protezelor genito-urinare; reducerea încărcăturii bacteriene a aerului, mai ales pentru operațiile ortopedice. Măsurile destinate prevenției peritonitelor, în cazul pacienților cu dializă peritoneală ambulatorie, includ, pe lângă educația personalului, și instruirea pacientului, care va fi familiarizat cu manevrele minime privind tehnicile asepsiei (5, 30, 44, 45). **Măsurile de prevenție specială.** Antibioticoprevenția s-a dovedit mai puțin eficientă în protecția implantării șunturilor cerebrale. Încorporarea de gentamicină sau cefuroxim în cimentul protezei, mai ales în cazul artroplastiilor, este utilizată în unele centre pentru a preveni infecțiile postoperatorii.

Bibliografie

1. Alivizatos V., Stathas Th., Tsanis G.,: Septic complications of intravenous feeding catheters; *Clin. Microbiol. Infect.*, 1997, 3, Suppl. 2, 119-124.
2. Arbunhott J.P.: *Staphylococcus.* În: *Medical Microbiology*, Greenwood, Slak, Peutherer (coord.), ediția a XIV-a, Churchill-Livingstone, 1992, 203-210.
3. Boelaert J.R., Van Landuy H.W., Godard C.A. *et al.*: Nasal mupirocin ointmnet decreases the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemias in haemodyalisis patients; *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1993, 8, 235-239
4. Bouza E., Pérez-Molina J., Munoz P. *et al.*: Report of ESGNI-001 and ESGNI-002 studies: Blood-stream infections in Europe; *Clin. Microbiol. Infect.*, 1999, 5, Suppl. 2, 251-255.
5. Boyce J.M.: Epidemiology and Prevention of Nosocomial Infections. În: *The Staphylococci in Human Disease*; Crossley, Archer (coord.), Churchill-Livingstone Inc., 1997, 309-329.
6. Boyce J.M., Potter-Bynoe G., Opal S.M. *et al.*: A common-source outbreak of *Staphylococcus epidermidis* infections among patients undergoing cardiac surgery; *J. Infect. Dis.*, 1990, 161, 493-498.
7. Buiuc D.: *Microbiologie medicală*, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1992, 400-406.
8. Chylak J., Michalska W., Drews M. *et al.*: Typing of methicilin-resistant strains of *S. haemolyticus* found in hospital wards; *Clin. Microbiol. Infect.*, 1995, Suppl. 3, 313-317.
9. Codiță I.: Genul *Staphylococcus*; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, București, 1993, 3-4, 5-9.
10. Codiță I.: Identificarea stafilococilor. În: *Tratat de Microbiologie Clinică*, Buiuc D., Neguț M. (coord.), Ed. Medicală, București, 1999, 590-603.
11. Dellinger E.P., Gross P.A., Barrett T.L. *et al.*: Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedure; *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 18, 422-428.
12. Demay E.H., Jansen H., van Laer F. *et al.*: Strategies for selecting antibiotics in intensive care units; *Clin. Microbiol. Infect.*, 1999, 5, Suppl. 1, 529-531.
13. Dryden M.S., Talsania H., McCann M. *et al.*: The epidemiology of ciprofloxacin resistance in coagulase-nagative staphylococci in CAPD patiens; *Epidemiol. Infect.*, 1992, 109, 97-98.
14. Duminică-Moisesc Al., Bocârnea C.: Infecțiile stafilococice. În: *Ghid practic de boli infecțioase*, Ed. Medicală, București, 1983, 148-151.
15. Emori T.G., Gaynes R.P.: An overview of nosocomial infections, including the rol of microbiology laboratory; *Clin. Microbiol. Rew.*, 1993, 6, 428-435.
16. Frebourg N.B., Lefebvre S., Baert S. *et al.*: PCR-based assay for discrimination between invasive and contaminanting *Staphylococcus epidermidis strains*; *J. Clin. Microbiol.*, 200, 38, 2, 877-880.
17. Fortun Abete J., Asensio Vegas A., Perez Molina J.A. *et al.*: The risk factors associated with colonization and bacteremia in non-tunnelled central venous catheters; *Rev. Clin. Esp.*, 2000, Mar, 200, 3,126-32.
18. Goering V.R., Fincham M., Vandenesch F., Etienne J.: A genotypic comparison of *S. lugdunesii* clinical isolates of diverse greographic origin; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6, Suppl. 1, 224.
19. Gross P.A., Barrett T.L. *et al.*: Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedure; *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 18, 422-428.
20. Hiramatsu K., Hanaki H., Ino T. *et al.*: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility; *J. Antimicrob. Chemother.*, 1997, 40, 1, 135-6.
21. Holton Dl., Nicolle L.E., Diley D., Bernstein K.: Efficacy of mupirocin nasal ointment in eradication *Staphylococcus aureus* nasal carriage in chronic haemodyalysis patients; *J. Hosp. Infect.*, 1991, 17, 133-140.
22. Ieremia T.: Genul *Staphylococcus.* În: *Bacteriologie Medicală*, Bâlbâie V., Pozsgi N., (coord.), Ed. Medicală, București, 1985, 17-25.

23. Ing M.B., Baddour L.M., Bayer A.S.: Bacteremia and Infective Endocarditis: Pathogenesis, Diagnosis, and Complications. În: *The Staphylococci in Human Disease*; Crossley, Archer (coord.), Churchill-Livingstone Inc., 1997, 331-354.
24. Kernodel D.S., Kaiser A.B.: Wound Infections and Surgical Prophylaxis. În: *The Staphylococci in Human Disease*; Crossley, Archer (coord.), Churchill-Livingstone Inc., 1997, 355-377.
25. Kloos W.E., Bannerman T.L.: *Staphylococcus* and *Micrococcus*. În: *Manual of Clinical Microbiology*; Murray, Baron, Pfaller, Tenover and Zolken (coord.), ediţia a VI-a, ASM PRESS, Washington, DC., 1995, 282-298.
26. Kluytmans J., van Leeuwen W., Goessens W. *et al.*: Food-inititated outbreak of methicillin-resistant *Staphyloccus aureus* analyzed bz pheno- and genotyping; *J. Clin. Microbiol.*, 1995, 33, 1121-1128.
27. Koneman W.E.: The *Micrococcaceae* taxonomy and clinical significance. În: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, Koneman W.E., Allen D.S., Janda M.W. *et al.* (coord.), ediţia a IV-a, Lippincott Company, Philadelphia, 1992, 40-41.
28. Labischinski H.: Increasing resistance in Gram-positive pathogens; *Clin. Microbiol. Infect.*, 1999, 5, Suppl. 3, 3-8.
29. Mermel L.A., McCormick RD., Springam S.R. *et al.*: The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheter: a prospective study utilizing molecular suntzping; *Am. J. Med.*, 1991, 91, 3, 197.
30. Montero E., Ratto S., Russo G. *et al.*: *S. epidermidis* in a neonatal intensive care unit (NICU): resistance and antibiotic usage; *Clin. Microbiol. Infect.*, 1999, 5, 3, 362-367.
31. Popovici M.: Genul *Staphylococcus* şi infecţiile stafilococice. În: *Bacteriologie medicală*, N. Nestorescu (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1965, 395-415.
32. Rodney G., Vickery A., Holliday A., Pegler M., Richard B.: Evolution of an Endemic Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Population in an Australian Hospital from 1967 to 1996; *J. Clin. Microbiol.*, 1998, Vol. 36, 2, p. 552-556.
33. Ruef C.: Epidemiology of nosocomial infections in Europe: can we be better? *Clin. Microbiol. Infect.*, 1997, 3, Suppl. 2, 18-21.
34. Rupp M.E., Archer G.L.: Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress; *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 19, 231-238.
35. Rupp M.E.: Infections of intravascular Catheter and Vascular Devices. În: *The Staphylococci in Human Disease*; Churchill-Livingstone Inc., 1997, 379-399.
36. Schnityler N., Meilicke R., Conrads G. *et al.*: *Staphylococcus lugdunensis*: Report of a case of peritonitis and an easy to perform screening; *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 3, 812-815.
37. Stamathkumar P., Osman D.R., Cockeril F.R.: *Staphylococcus lugdunensis* prosthetic joint infeciton (PJI); *Clin. Microbiol. Infect.*, 1999, 5, Suppl. 3, 378-383.
38. Tablan O.C., Anderson L.J., Arden N.H. *et al.*: Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. Part I. Issues on prevention of nosocomial pneumonia, 1994; *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 1994, 15, 587-598.
39. Tenover F.C. , Lancaster M.V., Hill B.C. *et al.*: Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides; *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 4, 1020-7
40. Tenover F.C.: Emerging infections disease threats: vancomycin – resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA), *Clin. Microbiol. Infect.*, 1999, 5, Suppl. 3.
41. Trakulsomboon S., Danchaivijitr S., Rongrungruang Y. *et al.*: First Report of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin in Thailand; *J. Clin. Microbiol.*, 2001; 39, 2, 591-595.
42. Van Den Broek P.J., Lampe A.S., Berbee G.A.M. *et al.*: Epidemic of prosthetic valve endocarditis cauzed by *Staphylococcus epidermidis*; *BMJ*, 1985, 152, 50.
43. Waldvogel F.A.: *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Scock). În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell, Bennet, Dolin (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2069-2099.
44. Wong E.S.: Surgical site infections. În: *Hospital Epidemiology and Infection Control*, Mayhall Cg. (coord.), Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, 154-155.
45. Wentzel R.P.: Preoperative antibiotic prophylaxis; *N. Engl. J. Med.*, 1996, 326-337.
46. Wenzel R.P., Perl T.M.: The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection; *J. Hosp. Infect.*, 1995, 31, 11-19.
47. *** *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin – United States; *MMWR*, 1997, 22, 46, 33, 765-6.
48. *** Coagulase negative staphylococci as pathogens: Believe or not?; *Can. J. of Pediatrics*, 1994, 1, 2, 61-63.
49. *** Guideline for Isolation Precautions in Hospital; *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 1996, 17, 53-80.

Toxiinfecția alimentară cu stafilococ enterotoxigen

Constantin Ciufecu

Date generale

Toxiinfecțiile alimentare (TIA) cuprind un grup mare de îmbolnăviri determinate de consumul alimentelor contaminate cu microorganisme patogene sau endotoxinele acestora. Definițiile cunoscute au fiecare limite, cu atât mai multe cu cât acestea cuprind anumite diferențe specifice. Poate este de acceptat definiția largă, care consideră TIA o boală acută cu simptomatologie gastrointestinală, uneori și neurologică, care afectează cel puțin două persoane cu o simptomatologie identică și care au consumat din același aliment sau băutură în ultimele 72 de ore.

TIA presupune ingerarea unui aliment contaminat, în care agenții patogeni sau produsele lor metabolice toxice s-au multiplicat, realizând concentrații foarte mari, pe de o parte, iar pe de alta, alimentul a fost consumat în cantități relativ mari. Sunt recunoscute trei grupuri de entități morbide, și anume: TIA determinate de virusuri care afectează epiteliul intestinal (gastroenterita virală – Norwalk; Norwalk-like; rotavirusurile); cele produse de bacterii și paraziți cu acțiune invazivă și toxică prin toxinele elaborate în aliment sau/și în organismul bolnavului (salmonelele) sau toxiinfecțiile microbiene, determinate de toxinele preformate produse de bacteriile care s-au multiplicate în aliment (stafilococul aureus enterotoxigen, *Clostridium botulinum*)

Datele necesare analizei epidemiologice referitoare la frecvența apariției TIA cu stafilococ enterotoxigen (TIASE) provin numai din anchetele epidemologice ale focarelor epidemice. Informațiile conținute în fișa tip a anchetei TIA sunt suficiente pentru analiza epidemiologică, dar, din păcate, oricât de funcțional s-ar prezenta sistemul de supraveghere, la prima vedere, nu toate focarele sunt raportate și investigate.

Raportarea cazurilor de TIA depinde de: dimensiunea focarului, atât timp cât alimentația colectivă (cantine studențești, tabere, șantiere, nunți, parastase etc.) era cu mult mai cuprinzătoare, orice focar cuprindea destule persoane pentru ca să nu poată fi ignorat; reducerea numărului acestor unități de alimentație colectivă, scăderea, mai ales, a numărului clienților în favoarea bucătăriei familiale și publice a redus și numărul focarelor semnalate; gravitatea manifestărilor clinice influențează direct depistarea și raportarea. TIASE, de regulă, sunt suficient de zgomotoase (apariție rapidă, extinsă, cu fenomene digestive care induc panica) pentru a se face cunoscute și investigate; perioada de incubație care, cu cât este mai scurtă, cu atât atrage mai repede atenția și mai ales permite celor care realizează ancheta să identifice agentul etiologic și să recunoască alimentul incriminat; TIASE prezintă, din acest punct de vedere, avantajul unei incubații de numai 2-4 ore (în medie); ușurința cu care este diagnosticat agentul etiologic și confirmat printr-un diagnostic de rutină efectuabil practic în orice laborator de bacteriologie; apariția focarelor în anumite unități fiind limitată la toți cei care au ingerat alimentul contaminat, corolarul firesc al acestei afirmații este șansa minimă de a recunoaște focarele familiale.

Rezultă faptul că nu putem cunoaște exact incidența, nici măcar cea relativă, a acestui fenomen; gradul de subraportare variază mai ales de la un sistem care funcționează corect la un altul cu disfuncții. Criteriile de etichetare etiologică după care ne conducem în investigație sunt obligatorii, suspiciunea fiind indusă de incubația foarte scurtă, de la 30' la 3 ore, cu o medie de 2-4 ore, urmată de vărsături și diaree. Diagnosticul bacteriologic necesită izolarea a cel puțin 10^5 stafilococi pe gramul de aliment incriminat sau izolarea acelui lizotip de la cel puțin 2 bolnavi, sau punerea în evidență a enterotoxinei în alimentul incriminat. Sistemul de supraveghere epidemiologică, clinică și cu laboratorul a focarelor de TIA, coroborează cu cel al supravegherii bolii diareice acute infecțioase care însă nu prevede stabilirea etiologiei și deci și raportarea cazurilor izolate, determinate de stafilococul enterotoxigen.

Agentul etiologic

Semnalarea toxiinfecției determinate de stafilococul enterotoxigen a fost făcută de G.M. Dack, în 1930, incriminarea, fără dubii, fiind dovedită pe baza ingerării de către voluntari a filtratului unei culturi de stafilococ auriu izolat dintr-o prăjitură cu cremă. Experimentele lui Dolman și Wilson au stabilit antigenitatea și imunogenitatea enterotoxinei, pentru ca Surgalla, purificând enterotoxina, să dovedească, în 1954, existența unor tipuri antigenice diferite.

Stafilococii sunt Gram pozitiv, necapsulați, imobili, nesporulați, dispuși morfologic în ciorchini. Stafilococul auriu, patogen pentru om, este reprezentantul cel mai important. Stafilococul alb și stafilococul epidermidis sunt considerate specii saprofite coagulază-negativ, ca și stafilococul intermedius și hyicus. S-au semnalat însă tulpini de stafilococ epidermidis, intermedius, hyicus, enterotoxigeni, care au determinat TIASE (1991, Khambaty). Stafilococul auriu își exercită patogenitatea prin factori de agresivitate (hialuronidaza, coagulaza legată, coagulaza liberă, fibrinolizina, dezoxiribonucleaza, fosfataza și lipaza; prezența dezoxiribonucleazei și fosfatazei corelând cu prezența enterotoxinei) și factori de toxicitate (hemolizinele alfa, beta, delta și gama, leucocidinele și enterotoxinele).

Este demonstrată prezența tipurilor de enterotoxine (exoproteine, diferențiabile antigenic) notate: A, B, C1, C2, C3, D și E, și tipurile F și G, fiind considerate actualmente că aparțin unora din cele 7 tipuri principale. De reținut și faptul că o tulpină de stafilococ enterotoxigen poate produce una sau mai multe tipuri de enterotoxină, însă în cantități diferite (5). *Enterotoxigeneza* presupune: existența unui mediu bogat în aminoacizi; temperaturi de chiar 20-25°C, cele optime la care se produc cantitățile maxime fiind

35-37°C; pH optim 7-7,5; producerea enterotoxinei în alimente depinde de pH (A, B, C şi D se produc la pH 5,5-6,6); nu se produc sub pH 5; atmosfera de incubare este cea aerobă, optimă, deşi cantităţi mai mici pot fi produse şi în anaerobioză. Enterotoxinele stafilococice sunt proteine simple, exocelulare, antigenice, cu o greutate mică de 26.000-29.000 daltoni, fiind formate dintr-un lanţ polipeptidic unic şi conţin 19 aminoacizi, în cantităţi mai mari fiind prezenţi: acidul aspartic, lizina, acidul glutamic. Sunt rezistente la enzimele proteolitice digestive, la căldură (cele mai termorezistente dintre toate toxinele bacteriene cunoscute). Prelucrarea termică a alimentelor nu le inactivează, cu excepţia tratamentului aplicat la conservele alimentare închise ermetic. Enterotoxinele B, C1 şi C2 se produc în cantităţi mai mari decât A, D şi E; enterotoxigeneza depinde în primul rând de gradul de multiplicare al tulpinei de stafilococ. Determinantul genetic la tulpinile producătoare de enterotoxină A este cromozomal, în cazul enterotoxinei B, informaţia este plasmidică, corelând cu rezistenţa la meticilină. Enterotoxina stafilococică are ca activitate biologică principală inducerea vărsăturilor. Activează asupra terminaţiilor nervoase periferice simptomatico-parasimpatice, de la nivelul tractului digestiv până la centrul nervos al vomei, impulsul motor ajungând la diafragm prin frenic, la muşchii trunchiului prin nervii somatici şi la intestin pe calea sistemului nervos vegetativ, dovadă faptul că vago şi simpatectomia experimentală împiedică total apariţia vomelor. Nu se cunosc receptorii celulari. Acţiunea diareigenă are un mecanism încă necunoscut. Enterocolita pseudo-membranoasă, apărută după tratamente prelungite cu antibiotice, este cauzată de stafilococii rezistenţi, care se multiplică nestăviliţi, producând şi enterotoxină. Febra este semnalată rareori. Enterotoxina se elimină, în proporţie de 90%, în 60 minute, prin fagocitare şi eliminare urinară, fiind reţinută de polimorfonuclearele din glomeruli şi celulele din tubii contorţi proximali. Posedă activitate mitogenică, super-antigenică şi inductoare de interferon. Nu există dovezi certe că boala induce protecţie imună. Rata atacului se poate ridica la 100%. Încercarea de a induce rezistenţă sau toleranţă prin administrarea de enterotoxine *per os* nu a dat rezultatele scontate. Un experiment pe voluntari a indus boala cu doar 0,5 ml filtrat, la subiecţii sensibili, iar la alţii mai rezistenţi, cu 13 ml din acelaşi filtrat, situaţie insuficient explicată.

Stafilococii sunt sensibili la temperaturi de peste 46°C, rezistă mai mult la pH 6,5 decât la 4,5, sunt mai rezistenţi decât salmonelele la temperaturile de congelare; sunt sensibili la acizi (citric, lactic, tartric, clorhidric). În brânza telemea, la care procesul de fabricaţie decurge corect (culturi lactice active, pH mai mic de 4,5), stafilococul nu se multiplică, mai mult, devine şi mai sensibil la căldură (opărirea coagulului de caşcaval). Pasteurizarea laptelui îl omoară, doar contaminarea şi multiplicarea ulterioară fiind periculoase. Cărnurile crude, congelate, salamurile, cârnaţii sunt frecvent contaminate; din fericire, nu se multiplică sau se multiplică foarte puţin, fiind slabi competitori; dacă însă flora competitivă lipseşte, multiplicarea şi pericolul potenţial de TIASE există. Afumarea nu asigură inactivarea stafilococilor. La –20°C, numărul stafilococilor se reduce cu 91%. Rezistă la 4 cicluri de congelare-decongelare. Se pot dezvolta şi în pungile vacumate, funcţie de flora competitivă existentă.

Evaluarea incidenţei scoate în evidenţă variaţii mari, după ţară, zonă şi mai ales studiu. TIASE s-a situat pe primul loc înainte de 1960-1970, atunci când mijloacele de diagnostic nu se bazau pe punerea în evidenţă a enterotoxinei. Ulterior, TIA cu salmonele s-au situat pe primul loc ca număr de focare, TIASE revenindu-le o participare doar de 7-8% până la 10%. În România, până în 1960, incidenţa raportată era de 13-17%. Morbiditatea variază în limite foarte largi ca de exemplu: Stambuloiu *et al.*, 40% (1955); Cornelson D., 75% (1951); Combiescu D., Nestorescu N. *et al.*, 18,2-38%.

TIASE se caracterizează prin debuturi explozive, după 30 minute-8 ore de incubaţie de la ingerarea alimentului contaminat. Rata atacului este mare, dată fiind receptivitatea şi doza toxică foarte mică de enterotoxină. Nu există cazuri secundare. Nu se poate vorbi de o anumită distribuţie geografică, focarele fiind determinate de prezenţa purtătorilor şi contaminarea alimentului. Nu există sezonalitate. Focarele sunt mai frecvente în sezonul sau zonele calde. Nu există nici o corelaţie cu vârsta, sexul, rasa sau profesia. Focarele se înregistrează mai frecvent în unităţile de alimentaţie publică (cantine, cofetării, şcoli, cluburi, ceremonii, picnicuri).

Procesul epidemiologic

Surse, moduri şi căi de transmitere. Cea mai importantă sursă este reprezentată de bolnavii şi purtătorii sănătoşi. Stafilococul este prezent în infecţiile cutanate (furuncule, panariţii, exeme, excoriaţii infectate etc.), ca şi în infecţiile respiratorii şi digestive superioare, fiind eliminat prin tuse, strănut, expir, contaminând astfel direct alimentul. *Purtătorii nazofaringieni* sunt cei mai frecvenţi şi mai periculoşi. Prezent în intestin, stafilococul poate contamina în condiţii de viaţă neigienică. Portajul la sănătoşi variază între 30 şi 50%, purtătorii cronici reprezentând 15-35%.

Frecvenţa izolării stafilococului enterotoxigen variază; astfel, au fost semnalate: 36,9% (1969 – Untermann F.), 50% (1992 – Caruso E.), 26% (Kuweit – 1996, Bustan M.A.). O constatare recentă scoate în evidenţă reducerea contaminării în industrie (tehnologii moderne) şi contaminarea frecventă a alimentelor la nivelul bucătăriilor familiale sau publice. Animalele bolnave (mastite) sau purtătoare sănătoase reprezintă surse de importanţă mai mică prin comparaţie cu omul. Alimentele de origine animală se supun, de regulă, prelucrărilor termice, cu excepţia laptelui care uneori se consumă crud sau se foloseşte la fabricarea brânzeturilor, fără pasteurizare prealabilă; infecţiile cu stafilococ sunt rare, cu excepţia abceselor la oi şi a mastitelor la vaci, stafilococii purtaţi în alte zone anatomice fiind rareori enterotoxigeni; produsele carnate, derivatele etc. sunt frecvent contaminate şi cu alţi germeni, stafilococul nefăcând faţă concurenţei microbiene. Alimentele incriminate, mai frecvent, în TIASE, sunt: laptele şi derivatele; laptele trebuie să fie pasteurizat imediat, fie răcit pentru a împiedica multiplicarea până la pasteurizarea care inactivează germenul, dar nu şi enterotoxina. Laptele praf poate fi, de asemenea, contaminat (pasteurizare ineficientă înainte de atomizare sau contaminare după) şi, folosit la prepararea de creme, frişcă, smântână, îngheţată, budinci, pH-ul scăzut nu împiedică decât parţial

multiplicarea în laptele acidulat, prins sau iaurt. Stafilococul este prezent în brânza telemea sărată. Deşi rar untul incriminat, deoarece se consumă în cantităţi mici, poate determina TIASE. În România, cele mai frecvent incriminate sunt prăjiturile cu creme, smântâna, grişul cu lapte, brânza telemea. Carnea şi preparatele din carne: pateurile, şunca, toba, piftia, carnea sărată, tocată, cârnaţii, pârjoalele sunt frecvent implicate (pe primul loc în SUA). Jambonul semiconservat prin afumare şi sărare (sarea de bucătărie, nitraţii sunt inofensivi), carcasele de vită, pui etc. conţin stafilococi enterotoxigeni. Şunca prăjită a fost la originea multor focare extinse (în şcoli, servicii catering la dispoziţia zborurilor internaţionale etc.). Conservele de carne şi peşte, în recipiente care ar trebui să fie închise ermetic, se pot contamina, ulterior închiderii, prin apa de răcire (focare prin conserve cu carne de vită în Anglia, Argentina, Brazilia, Malta, Canada, SUA, Franţa). Au fost, de asemenea, incriminate şi salata de cartofi, ouă, fructe de mare.

Semne clinice de recunoaştere

Incubaţia este de 30 minute-8 ore, cu durată care depinde de cantitatea de toxină ingerată. Doza toxică minimă se situează la 0,015 mcg pe Kg corp, dar şi dozele mai mici de 1 mcg pot îmbolnăvi persoanele receptive (chiar 100 nanograme, după alte studii). Copiii sunt mai sensibili. *Debutul* este semnalat prin greţuri, crampe abdominale, vărsături severe, repetabile la un interval de 5-21 minute şi sunt prezente la 100% din cazuri, fiind severe în 90%; diaree în 90% din cazuri, severe numai în 15%, cu nu mai mult de 5-10 scaune; temperatura este normală sau subnormală; hipotensiune, leucocitoză; pulsul este accelerat; crampe abdominale şi la nivelul flexorilor membrelor inferioare; cefalee; şocul poate fi semnalat în cazurile grave, letale, care sunt foarte rare.

Diagnosticul de laborator urmăreşte izolarea, numărarea şi caracterizarea tulpinilor. Pentru aceasta se însămânţează prelevate din conţinut intestinal, vărsătură şi alimentul suspect. Stafilococii, în alimentele care suferă congelări, prelucrări termice, se izolează greu prin metodele bacteriologice de rutină; în aceste cazuri, este obligatorie restaurarea prin însămânţare pe medii simple, fără inhibitori, şi apoi pe mediile selective uzuale (Baird-Parker etc.). Testul coagulazei şi ADN-azei este obligatoriu. Detectarea enterotoxinei în alimente se poate realiza utilizând: bioproba pe *Macaccus rhesus* sau *M. mullata*, dar este costisitoare, limitată ca utilizare, şi din cauza rezistenţei animalului după prima administrare intragastrică; bioproba pe pisica în vârstă de 1,5-3 luni, prin inocularea intraperitoneală a filtratului (aliment triturat, lichid de cultură), cu apariţia simptomatologiei clinice (bioprobele nu se utilizează curent, fiind costisitoare şi puţin sensibile, deoarece detectează cantităţi mari de toxină); testul Rasooly, prin care se pune în evidenţă capacitatea enterotoxinei de a stimula proliferarea celulelor T, la doze de chiar 1 ng/ml. Cultivarea tulpinii suspecte de enterotoxigenitate se face pe medii speciale, după care se extrage şi se purifică în vederea cercetării. Evaluări imunologice se pot realiza prin reacţia de imunoprecipitare, prin imunodifuzie în gel, prin difuziune simplă sau dublă; reacţia nu exclude apariţia rezultatelor nespecifice; imunoprecipitarea pe lamă permite compararea liniei de precipitare obţinute prin tehnicile de simplă şi dublă difuziune, cu un martor sigur pozitiv, înlăturând reacţiile nespecifice; radioimunometria detectează cantităţi chiar de 1 ng, fără a fi nevoie de concentrare şi purificări; testul ELISA este de preferat, fiind sensibil şi specific, ieftin, disponibil şi rapid; reacţia de hemaglutinare pasivă inversă şi latex aglutinarea pasivă inversă sunt sensibile, dar furnizează reacţii nespecifice; demonstrarea prezenţei genelor *tox* în izolate se poate realiza cu ajutorul sondelor oligonucleotidice.

Prevenţie şi control

Acţiunile de prevenţie şi control se bazează pe existenţa unei legislaţii adecvate în ceea ce priveşte securitatea alimentului, cu norme şi instrucţiuni care se impun a fi aplicate. Cooperarea populaţională, cu mare valoare, poate fi realizată prin programe educaţionale: controlul stafilococului enterotoxigen, ubicvitar, în speranţa reducerii prezenţei în sursele de origine animală, este iluzoriu şi nu se ia în consideraţie; controlul în producţia alimentară poate reduce contaminarea alimentelor de origine animală de-a lungul întregului lanţ, de la materia primă până la consumator; ameliorarea continuă a practicilor de mânuire a alimentului şi de educaţie rămân esenţiale în prevenţie. În Statele Unite se apreciază pierderi de circa 19 miliarde de dolari (reducerea productivităţii) determinate de cele peste 80 milioane de îmbolnăviri anual.

Bibliografie

1. Armstrong L.G., Hollingsworth J., Morris J.S.: Bacterial fooborne disease. În: *Bacterial infections of humans*; ediţia a III-a, Alfred S. Evans and Philip Brachman (coord.), 1998, 109-138.
2. Angulo F.J., Voetsch A.C., Vugia D. *et al.*: Determining the burden of human illness from food borne diseases. CDC's emerging infectious disease program Food Borne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet); *Veterinary Clin. N. Amer.- Food Animal Practice*, 1998, 14, 1, 165-175.
3. Bârzoi D., Meica S., Neguţ M.: *Toxiinfecţiile alimentare*; Ed. Diacon Coresi, 1999, 19-61.
4. Bustan M.A., Udo E.E., Chung T.D.: Nasal carriage of enterotoxin producing staphilococus aureus among restaurant workers in Kuwait City; *Epidemiol. Infect.*, 1996, 116, 319.
5. Casman E.P., Bennett R.W.: Detection of staphylococcal enterotoxin in food; *Appl. Microbiol.*, 1965, 13, 181.
6. Grotto I., Mandel Y., Ashkenazi I., Shemer J.: Epidemiological characteristic of diarrhoea and food poisoning in the Israel Defense Forces in the years 1978-1995; *Harefuah.*, 1997, 133, 7/8, 255-264.
7. Kloos W.E.: *Staphylococcus*. În: *Microbiology and Microbial infections*; Topley and Wilson (coord.), ediţia a IX-a, 1997, vol. 2, 577.
8. Little C.L., de-Louvois J.: The microbiological examination of butchery products and butchers' premises in the United Kingdom; *J. Appl. Microbiol.*, 1998, 85, 1, 177-186.

9. Nestorescu N., Popovici M.: *Toxiinfecțiile alimentare*; Ed. Medicală, București, 1959.
10. Pan T.M., Wang T.K., Lee C.L. *et al.*: Food-borne disease outbreaks due to bacteria in Taiwan, 1986 to 1995; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 5, 1260-1262.
11. Parck C.E., Akktar M., Rayman M.K.: More specific reactions of a commercial enzyme linked imuno serbent assay Kit (TECARA) for detection of staphylococal enterotoxins in food appl. environ.; *Microbiol.*, 1992, 58, 2509-2512.
12. Tsen H.Y., Yu G.K., Hu H.H.: Comparison of type A enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* strains isolated from geographically far distant locations by pulsed field gel electrophoresis, *J. Appl. Microbiol.*, 1997, 82, 4, 485-493.

Infecțiile cauzate de streptococi

Doina Azoicăi

Date generale

Streptococii fac parte din grupul bacteriilor care, frecvent, sunt implicate în patologia umană. Manifestările clinice sunt diverse, cuprinzând: faringitele și anginele, scarlatina, erizipelul, impetigo, limfangitele, infecțiile perinatale ale mamei și nou-născutului. Endocarditele și infecțiile aparatului urinar pot fi cauzate de streptococi, la toate aceste fenomene acute asociindu-se manifestările nesupurative (reumatismul articular acut, glomerulonefrita, cardita), apărute la un interval variabil de timp după infecția cauzată de *Streptococcus pyogenes* (42).

Bacterii sferice sau ovoidale, streptococii se dezvoltă în perechi sau în lanțuri cu lungime variabilă. Germeni Gram-pozitiv, în mod obișnuit imobili, asporulați și catalazo-negativ, sunt divers clasificați, după modul variabil de a realiza hemoliza pe medii de geloză-sânge, după structura antigenică și caracteristicile de cultivare sau ale reacțiilor biochimice. Pe geloză-sânge, streptococii pot determina o hemoliză completă (beta), parțială (alfa) sau aceasta poate fi absentă (gama). Diverse tulpini produc în cultură colonii, înconjurate de zone clare, transparente, la nivelul cărora globulele noi sunt lizate. Acest tip de hemoliză este caracteristic streptococilor β reprezentați de *Str. pyogenes* și alți patogeni specifici organismului uman. Coloniile de tip α sunt înconjurate de o zonă cu aspect verzui, ceea ce a determinat denumirea acestora de streptococi viridans. Cel mai important reprezentant al grupului este *Str. pneumoniae*, care, alături de alte tulpini saprofite, este prezent la nivelul căilor respiratorii superioare sau tubului digestiv. În cea de a treia categorie, streptococii γ-hemolitici, sunt încadrate tulpinile denumire non-hemolitice.

Caracterizarea streptococilor după particularitățile de producere a reacției de hemoliză, utilă în unele circumstanțe clinice, a fost completată ca urmare a diferențierii lor în grupuri serologice antigenice dependente ale structurilor de perete ale hidraților de carbon și acidului teichoic. Astfel, prin clasificarea *Lancefield,* majoritatea streptococilor β-hemolitici sunt diferențiați antigenic în grupurile A, B, C, D și G, ale căror tulpini au fost frecvent izolate de la om, și grupurile E, L, P, U și V, rar întâlnite în patologia umană (Tabelul I). Totodată, streptococii α și γ-hemolitici cuprind alte structuri antigenice cu specificitate de grup. În mod particular, streptococii din grupul D constituie un gen denumit *Enterococcus*, iar numeroși reprezentanți ai acestuia nu provoacă hemoliză de tip β. Identificarea variatelor grupuri antigenice de streptococ se poate realiza și după caracteristicile fenotipice (reacțiile de fermentație, producerea de enzime) sau după cele de hibridare ale ADN-ului, ceea ce permite subdivizarea lor în variate specii. Prin utilizarea noilor tehnici moleculare s-au identificat 4 specii de streptococi anaerobi și micro-aerofili, încadrați în familia *Peptococceae,* genul *Peotostreptococcus*, care sunt frecvent asociați infecțiilor necrotice severe la nivelul țesuturilor (Tabelul II). Această varietate structurală a streptococilor generează mecanisme patogenice diverse și o multitudine de manifestări clinice, ceea ce justifică prezentarea lor separată, după grupul din care fac parte.

Tabelul I

Infecțiile streptococice (după V. Aramă – 6)

Grup Lancefield	Specie	Hemoliză	Habitat	Rol patogen – Boli supurative	Rol patogen – Boli nesupurative
A	*Str. pyogenes*	β	rinofaringe	– angine, scarlatină, flegmon periamigdalian, rinite, otite, sinuzite, adenite şi adenoflegmoane cervicale, septicemii, endocardită, febră puerperală, supurații pleuro-pulmonare.	RAA – orice tip de SNA GNA – tipurile 1, 4, 12, 18 CR – tipurile 5-19 Eritem nodos Coree Uveită
			piele	– infecții cutanate, impetigo, erizipel, limfangite, adenite, celulită, infecții ale plăgilor şi arşi.	GNA – tipurile: 2, 18, 25, 49, 52, 55, 57, 60
			anoperineale	– celulite perineale, vulvovaginite, anite, rectite	
B	*Str. agalactiae*	β	căi genitale, orofaringe, intestin	infecții neonatale, septicemii, meningite; alte infecții: sarcoleită *post-partum*, infecții urogenitale, cutanate, pneumonii, septicemii, endocardite, meningite	
C	*Str. equisimilis*	β	rinofaringe piele	angine, infecții asemănătoare grupului A	Posibile, dar foarte rare
G	-	β	rinofaringe piele	angine, supurații diverse	
D	Enterococi: *E. fecalis* *E. faecium* *E. durans* Nonenterococi *Str. bovis* *Str. equinus*	γ	intestin, orofaringe, piele, căi genitale	endocardite, infecții urinare, genitale, biliare, peritoneale, septicemii, osteoartrite, abcese pulmonare	
H		α	orofaringe	endocardite	
R			porcine	meningite	
F L M O	*Str. anginosus*	α β γ	intestin orofaringe	manifestări variate	
E P S T		α β γ	porcine, păsări	patologie veterinară	
N	*Str. lactis*		lactate	nepatogen pentru om	

Str. negrupabili	*Str. salsivarius* *Str. mitis*	α	lichid oral, intestin	endocardite	
			orofaringe, piele, intest	endocardite, meningite	
	Str. sangvinosus *Str. sanguis*	α α α	orofaringe, piele, intest.	endocardite, abcese cerebrale, pulmonare, abdominale, spondilodiscită	
			rinofaringe	pneumonii, infecții ORL, meningite, septicemii.	
	Str. pneumoniae	α			

RAA = reumatism articular acut; GNA = glomerulonefrită acută; CR = cardită reumatismală.

Tabelul II

Specii de streptococ identificate după caracteristicile fenotipice şi de hibridare implicate în patologia umană (după J.M. Hardie, R.A. Whiley, 1997 – 29)

Specia	Manifestări clinice sau localizarea saprofitului
Abiotrophia (S.) adiacens	endocardită, orofaringiene
Str. anginosus	infecții purulente, orofaringe, piele, tractul urogenital şi intestinal
	infecții purulente; orofaringe, piele, tractul intestinal
Str. constellatus	orofaringe (specie nouă)
	endocardită, orofaringe
Str. crista	endocardită, placa dentară
Abiotrophia (S.) defectiva	celulită, bacteriemie, endocardită
Str. gondonii	infecții purulente cerebrale şi hepatice, orofaringe, piele, tract intestinal
Str. oniae	endocardită, orofaringe, tract intestinal
Str. intermedius	carie dentară, endocardite, placa dentară
	endocardită, orofaringe, tract intestinal
Str. mitis	orofaringe (specie nouă)
Str. mutans	pneumonie, otită medie, meningită, colonizează căile respiratorii
Str. oralis	
Str. parasanguis	rar implicat în infecții, colonizează tractul digestiv (inclusiv limba)
Str. pneumoniae	
	endocardită, placa dentară, tractul intestinal
Str. salivarius	carie dentară, endocardită, placa dentară
	meningită
Str. sanguis	specie nouă, la nivelul cavității orale
Str. sobrinus	
Str. suis	
Str. vestibularus	

Infecțiile cu streptococi din grupa A (*Streptococcus pyogenes*)

Streptococcus pyogenes (grup A din clasificarea Lencefield) este unul dintre cei mai importanți agenți microbieni semnalați în patologia umană. Prima evidențiere a acestuia a fost semnalată, în 1874, de către Billroth, de la un caz de erizipel, iar în 1879, Pasteur menționează prezența streptococului în sângele unui pacient cu sepsis puerperal. Fehlein izolează, în 1883, microorganismul în cultură pură provenind din leziuni de erizipel, iar Rosenbach îl denumeşte, din 1884, *Streptococcus pyogenes*. Treptat, s-au făcut importante progrese în clasificarea acestor tipuri de streptococ, începând cu Schötmuller (1903 – diferențierea în hemolitic şi nehemolitic), J.H. Bown (1919 – introducerea termenului de α, β, γ-hemoliză), Lancefield (1933 – clasificarea serogrupurilor distincte de streptococ β-hemolitic, după caracteristicile proteinei M), Griffith (clasificarea serotipurilor după reacția de aglutinare a proteinei T).

Relația dintre scarlatină şi infecția cu streptococ β-hemolitic grup A este demonstrată prin studiile lui Dochez *et al.*, George şi Glady Dick, în 1920, iar la câțiva ani după aceasta este descrisă metoda de titrare a anti-streptolizinei O (ASLO). Cercetările efectuate de Coburn, Collins, Rammelkamp, Stollerman, Wannmaker şi Denny contribuie la acumularea informațiilor cu privire la epidemiologia infecțiilor cu streptococ, inclusiv a mecanismelor de producere a infecțiilor cronice nesupurative (reumatismul articular acut şi glomerulonefrita poststreptococică – 1949, 1951) (8).

Ca răspândire, infecțiile cu streptococ hemolitic grup A (SHA) sunt frecvent întâlnite în patologia umană, având o distribuție diferită, după forma clinică pe care o prezintă. *Infecțiile faringo-amigdaliene* (*anginele*) constituie o cauză frecventă de îmbolnăvire la copiii de 5-15 ani, fiind produse de SHA şi mai rar de cei din grupurile C şi G (Fig. 1). Infecțiile acute sunt însoțite de o rată crescută a purtătorilor sănătoşi, SHA fiind prezent în proporții diferite la nivelul faringelui sau foselor nazale ale persoanelor, după caracteristicile epidemiologice specifice colectivităților din care fac parte. *Scarlatina*, ca manifestare a infecției determinate de tipuri toxigene de SHA, a avut o evoluție particulară, de la manifestările epidemice periodice grave la cele cu caracter benign şi o mortalitate din ce în ce mai redusă (de exemplu, România, de la 25% decese în 1898, la 0,1% în 1963; o morbiditate de la 75,87 cazuri la 100.000 locuitori în 1970, la 13,8 cazuri la 100.000 locuitori în 1999) (Fig. 2) (57, 91). *Complicațiile tardive nesupurative* au o răspândire mult mai redusă, în prezent, mai ales în țările dezvoltate, ca urmare a strategiilor de prevenție şi control ale infecțiilor acute, dar se apreciază că magnitudinea fenomenului rămâne dificil de apreciat în unele zone ale lumii, cum ar fi subcontinentul indian, Africa, America de Sud. În SUA şi Europa, declinul acestei patologii s-a produs după anii 1960-1970, iar cazurile înregistrate au fost direct corelate cu standardul economico-social al bolnavilor, condițiile generale de mediu şi o anumită predispoziție genetică. După 1980, se remarcă o recrudescență a cazurilor de reumatism articular acut (RAA) şi glomerulonefrită acută (GNA) poststreptococică în relație cu evoluția unor epidemii importante de infecție acută. Studiul circulației tulpinilor asociate fenomenelor tardive nesupurative a relevat prezența tipurilor 1, 3, 5, 6 şi 18 de SHA. *Infecțiile acute ale pielii şi țesutului subcutanat* produse de SHA sunt mai puțin frecvente decât cele cu localizare faringo-amigdaliană şi afectează, mai ales, persoanele din grupurile de vârstă înaintată, în contextul unor factori favorizanți. Formele invazive, de tipul fasceitelor necrozante, au determinat în decursul timpului un nivel diferit al mortalității, de la 20-70% în 1924, la o scădere considerabilă după introducerea terapiei cu antibiotice. *Sindromul de şoc toxic streptococic* a fost descris, începând cu anul 1980, în America de Nord, Europa, Australia şi Asia, manifestând un caracter sporadic, cu o prevalență de 5-10 cazuri la 100.000 loc. Formele clinice de *limfangită*, *bacteriemie* sau *febră puerperală* sunt mai frecvent determinate în prezent de streptococii din grupul B, apariția cazurilor fiind evident corelată cu existența unor factori de risc particulari. *Pneumoniile acute* şi *pleureziile purulente* cu SHA sunt rare, urmând unor episoade epidemice de infecție cu virusurile gripei,

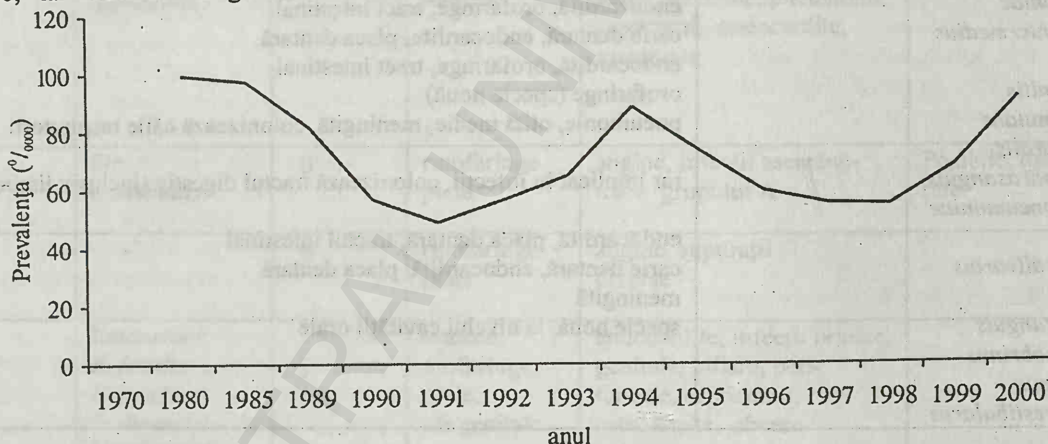


Fig.1. *Prevalența anginelor cu streptococ betahemolitic grup A, în România, în perioada 1970-2000*

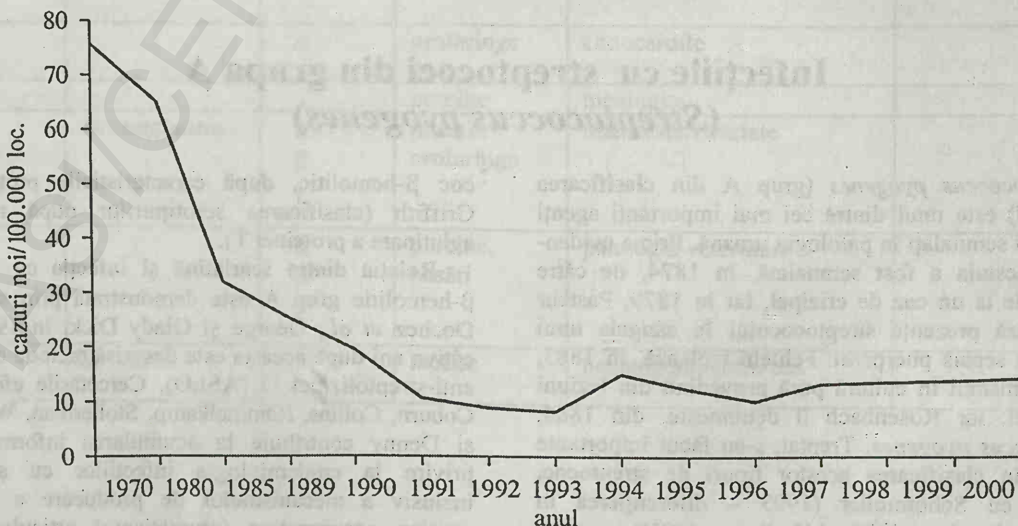


Fig.2. *Incidența scarlatinei în România, în perioada 1970-2000*

Tabelul III
Unele caracteristici etiopatogenice ale infecțiilor cu streptococ (după V. Aramă – 6)

Constituenții peretelui celular		Rol patogenic
Înveliș	**Structură**	
Capsula	Ac. hialuronic	neantigenică (nu apar Ac. specifici); *factor de virulență: putere antifagocitară
Perete	Proteina M (Marker de tip) **Strat extern** Proteina T Ac. teichoic	antigen specific de tip în funcție de care se face serotiparea SHA în 80 serotipuri diferite (clasificare Griffith); induce anticorpi protectori specifici de tip (opsonine) = imunitate specifică de tip; *prezintă antigenitate încrucișată cu sarcolema celulei miocardice; *declanșează reacții de hipersensibilitate întârziată; *este un factor de virulență major: putere antifagocitară + aderență la celula gazdă
	Strat mediu Polizaharidul C	antigen specific de grup – stă la baza clasificării în 18 serogrupuri: A-H; K-T (Lancefield); induce apariția de anticorpi neprotectori care apar tardiv în RAA = absența imunității specifice de grup; *are antigenitate încrucișată cu glicoproteinele valvelor cardiace
	Strat intern Peptidoglicani	*induce sinteza de anticorpi specifici; *factor antifagocitar, pirogen, proinflamator; *are efect citotoxic pe celule *in vivo* și *in vitro*
Extracelular	Membrana citoplasmatică (lipoproteică)	antigenitate încrucișată (articulații, miocard, țesut conjunctiv).

* Antigenitate prin toxine (eritrotoxina); enzime (streptolizina O, hialuronidaza, streptokinaza, streptodornaza, dezoxiribonucleaza, exotoxine variate); streptolizina S neantigenică

rujeolei, varicelei sau în contextul unor boli cronice pulmonare (3). În mod similar, localizările meningiene ale infecției cu *Str. pyogenes* au fost frecvent asociate unei mortalități crescute, mai ales în perioadele care au precedat introducerea terapiei cu antibiotice, în prezent fiind remarcate la persoanele din anumite grupuri cu risc (vârstnici, politraumatizați etc.).

Agentul etiologic

Structura antigenică a SHA este complexă, aceasta fiind determinată, în cea mai mare măsură, de existența a peste 85 de determinanți ai proteinei M care, deși este imunizantă, nu poate fi utilizată pe scară largă sub formă de vaccinuri, din cauza dificultăților obținerii unui preparat înalt protector pentru toate serotipurile (16, 74). Alte antigene de tip proteic, polizaharidic și mucopeptidic de la nivelul peretelui, cât și cele membranare, sunt responsabile de reactivitatea încrucișată cu țesutul miocardic, sinovial și cu membrana glomerulară, determinând formele cronice invalidante, nesupurative. SHA are o virulență deosebită atât prin componentele proteinei M, cât și prin capacitatea de a produce toxine: streptolizine, eritrotoxine, hialuronidaza, streptokinaza ș.a. Prin aceste toxine, streptococul are o capacitate ridicată de invazivitate în țesuturi, atât prin acțiuni directe, cât și prin blocarea mijloacelor de apărare ale organismului (Tabelul III) (6, 19). Rezistența ambientală este de nivel mediu, SHA fiind distrus de decontaminanții uzuali și neutralizat prin administrarea de antibiotice din grupul penicilinelor, macrolidelor și ca produse de rezervă, cefalosporine.

Procesul epidemiologic

Sursele de agent patogen sunt reprezentate de omul bolnav, cu faringită, amigdalită, angine, scarlatină, erizipel sau alte localizări. Aceste categorii variate de surse pot avea o manifestare clinică prin simptomatologie tipică sau atipică. Sursa cea mai importantă este reprezentată de bolnavul cu angină. Purtătorul de streptococ poate fi contagios 1-3 zile înainte de debut (purtător preinfecțios) sau în proporții relativ reduse în convalescență, pe o durată variabilă de timp și rareori 1-3 luni (purtătorul fost bolnav).

Sursele reprezentate de *purtătorii sănătoși* constituie o problemă importantă a epidemiologiei acestor infecții, urmare a prezenței temporare a agentului patogen la nivelul mucoasei nazale, faringiene sau în ambele localizări, cu diseminarea streptococului o perioadă de 7-14 zile, în absența unor semne clinice care să indice eventuala contagiozitate. Cu toate că neutralizarea stării de purtător este posibilă printr-o terapie puțin costisitoare și ușor de realizat cu penicilină, dificultățile existente constau în depistarea precoce a acestor categorii de surse, mai ales în condițiile unor colectivități de copii și tineri adulți. Prevalența purtătorilor sănătoși poate crește, cuprinzând 40-80% din efectivul acestor colectivități în cazul lipsei supravegherii epidemiologice și în contextul apariției cazurilor de angină sau scarlatină neizolate precoce (60, 64). Sursele diseminează streptococul prin produse patologice specifice fiecărui tip de infecție. Întrucât anginele prezintă cea mai mare frecvență, secrețiile

nazofaringiene constituie produsul patologic cel mai important în răspândirea agentului patogen (33).

Modurile şi căile de transmitere sunt dependente de rezistenţa ambientală medie a streptococului, fiind reprezentate de *modul direct*, în condiţii de aglomeraţie (familie, colectivitate, mijloace de transport în comun, săli de spectacole etc.) şi, în general, în condiţiile „vieţii neigienice". Prin acest mod, streptococul este diseminat ca urmare a prezenţei lui în picăturile septice, realizând contaminarea şi ulterior infecţia. *Modul indirect* intervine în variate circumstanţe epidemiologice, când agentul patogen se poate transmite prin aer, alimente, obiecte (de uz individual, colectiv, ocupaţional), mâini, vectori, căi contaminate prin produsele patologice eliminate de către surse.

Receptivitatea este variabilă. În cazul tulpinilor care produc scarlatina, receptivitatea este medie. Dintre numeroasele infecţii pe care le poate produce SHA, numai serotipul care generează scarlatina este imunogen. Rezistenţa antiinfecţioasă se dobândeşte parţial atât ca urmare a trecerii prin formele simptomatice, cât şi subclinice de boală. Aceasta este consecinţa mecanismelor imune, antibacteriene specifice pentru proteina M a fiecărei tulpini; antitoxice, specifice eritrotoxinei implicate şi mixte (antitoxice/antiinfecţioase). În mod particular, în cazul imunităţii antitoxice dobândite prin infecţia cu tulpini, altele decât cele care produc scarlatina, se poate instala starea de hipersensibilizare, ceea ce explică complexitatea manifestărilor clinice în infecţiile streptococice. În general, orice infecţie produsă de SHA este urmată la câteva săptămâni de apariţia anticorpilor anti-proteină M şi faţă de alţi determinanţi antigenici, care persistă ani de zile. Anticorpii anti-SHA, cu excepţia celor post-scarlatină, nu sunt protectivi, dar punerea lor în evidenţă prin teste serologice ajută la stabilirea diagnosticului de infecţie, mai ales în contextul manifestărilor specifice complicaţiilor tardive. Astfel, anticorpii specifici anti-streptolizină O (ASLO), hemolizină prezentă la 80% dintre tulpinile de SHA şi dotate cu activitate antigenică crescută (hemolitică, cardiotoxică, antifagocitară), apar din a doua săptămână de la debutul bolii, ating titrul maxim de 3-4 săptămâni şi apoi scad rapid. Persistenţa titrului ASLO la valori de >200 UT/ml, mai mult de 6 săptămâni, sugerează instalarea unei complicaţii nesupurative, cum ar fi reumatismul articular acut (RAA) (10). Imunitatea maternă transplacentară conferă o protecţie de scurtă durată nou-născutului. Evoluţia titrului ASLO şi a altor anticorpi dependenţi de răspunsul imun în infecţia cu SHA trebuie interpretate în raport cu datele epidemiologice şi clinice. În acest context se consideră că receptivitatea colectivă este maximă la copiii de 5-9 ani, respectiv 1-4 ani şi 10-14 ani, iar pentru scarlatină, la vârsta de 15 ani. Primoinfecţia este generată de tulpina dominant circulantă în teritoriul respectiv, tradusă clinic prin producerea de scarlatină sau angină. Infecţiile ulterioare au caracter limitant atunci când se instalează până la o lună de la primoinfecţie, iar la 1-2 luni de la aceasta poate apărea riscul major de complicaţii post-streptococice (10). În prezent au fost perfecţionate teste rapide pentru evaluarea prezenţei diferitelor categorii de anticorpi induşi de SHA, utilizate mai ales în activităţile de *screening* epidemiologic (Streptozym, Streptex, Phadirect, Strep A) (13).

Factorii dinamizatori-favorizanţi în infecţiile streptococice influenţează forma de manifestare a procesului epidemiologic, fiind de subliniat rolul celor naturali (umiditate crescută, temperaturi reduse) sau economico-sociali (starea de igienă precară, contactul strâns din colectivităţile de copii şi tineri adulţi). *Manifestarea sporadică* este în prezent caracteristică pentru scarlatină, erizipel, impetigo etc. Anginele se pot constitui ca forme sporadice în sezonul călduros, în populaţia generală, mai ales printre adulţi. *Manifestarea endemică*, specifică pentru angine în colectivităţile destinate asistenţei medico-sociale a copiilor, în sezonul rece şi de trecere, este consecinţa contactului strâns şi a modului de viaţă neigienic. *Epidemiile* sunt specifice mai ales anginelor şi, uneori, pentru scarlatină. În timpul acestor manifestări se înregistrează o creştere importantă a prevalenţei purtătorilor de SHA, care favorizează întreţinerea şi extinderea fenomenului. În perioada de declin a epidemiei se semnalează apariţia cazurilor cu complicaţii tardive nesupurative (14, 85).

Semne clinice de recunoaştere

Anginele streptococice prezintă o perioadă de *incubaţie*, care variază între 2 şi 4 zile. Sindromul clasic debutează prin apariţia bruscă a disfagiei, cefaleei, stării de rău general, febrei şi anorexiei. Manifestările digestive: greţuri, vărsături, dureri abdominale sunt frecvente mai ales la copii (11). În *perioada de stare*, semnele generale se accentuează, fiind reprezentate de febră (38°C), eritem difuz, edemul şi hipertrofia formaţiunilor limfatice de la nivel faringian. Amigdalele sunt mărite ca volum, roşii, acoperite uneori de exsudat punctiform sau confluent pultaceu. Ganglionii subangulo-maxilari sunt hipertrofiaţi şi sensibili. Evoluţia este benignă, cu o rezoluţie a fenomenelor în 3-5 zile.

Scarlatina. După o *incubaţie* medie de 3-6 zile, se produce debutul brusc, cu febră (39-40°C), angină eritematoasă şi manifestări generale (cefalee, vărsături). În *perioada de invazie* se instalează enantemul scarlatiform, prin amplificarea semnelor de angină, care poate deveni pultacee, cu exsudat şi aspectul de false membrane sau cu evoluţie ulceronecrotică, gangrenoasă. Ganglionii submaxilari şi cervicali sunt hipertrofiaţi şi dureroşi. Succesiunea modificărilor locale, la nivel lingual, se produce sub forma unui ciclu al leziunilor, după care se poate stabili zona de boală (limbă cu depozite saburale, zmeurie, lăcuită). La un interval de 24-36 de ore de la debut se instalează *exantemul*, reprezentat de un eritem difuz, punctat cu mici papule, care începe pe gât, torace şi se generalizează rapid, respectând palmele şi plantele. Exantemul se accentuează la nivelul pliurilor de flexie (cotului, axilei, inghinal) şi ia aspect liniar prin confluerea elementelor, remarcându-se creşterea fragilităţii capilare (liniile Pastia). După o perioadă de 4-5 zile se produce o descuamaţie difuză, care durează 3-4 săptămâni, marcând perioada de *convalescenţă* a scarlatinei.

Infecţiile cutanate cu streptococ. *Erizipelul* este o infecţie acută a ţesutului subcutanat, provocată de SHA, rar de alte tulpini de streptococ sau *S. aureus*. Boala afectează în principal sugarii, copiii şi persoanele vârstnice. Localizarea cea mai frecventă a leziunilor este la nivelul tegumentului feţei şi al altor zone descoperite.

Erizipelul se poate grefa pe o leziune traumatică, plagă chirurgicală sau dermatofiție cutanată. Simptomele de debut sunt cele de afectare a stării generale, febră, frisoane, cefalee, vărsături. Leziunile cutanate se instalează printr-o senzație de prurit și eritem, care se extind în 3-6 ore. Colorația este roșu palid sau intens marcată de un burelet periferic neregulat și creșterea temperaturii locale. Veziculele sau bulele prezente la nivelul leziunii se pot rupe și ulterior zona se acoperă de cruste. Leziunile elementare nu sunt bine delimitate în regiunile unde tegumentul este destins, dar edemul perilezional este un semn constant. În *perioada de stare*, febra este înaltă, exprimând bacteriemia. Vindecarea se instalează la un interval variabil de timp, în funcție de gravitatea infecției (38). Nivelul mortalității este redus și decesul se poate produce la sugari în prima lună de viață și la persoanele anergice sau cu imunitate compromisă. Boala are tendință la recidivă, în particular la cei cu insuficiențe limfatice cronice. *Piodermitele* sunt infecții ale tegumentelor provocate de SHA. În unele situații, acestea sunt consecința suprainfecției leziunilor preexistente posttraumatice sau postcombustionale. Ele sunt denumite și *impetigo* streptococic sau *impetigo contagios*, ceea ce caracterizează sunt leziunile cutanate limitate care corespund infecțiilor tegumentare primitive. Ele sunt frecvente la copii și apar în zonele cutanate expuse ale corpului, respectiv la extremitățile distale. Leziunile rămân localizate și debutează prin apariția unor papule care se transformă rapid în vezicule. Acestea se extind, progresiv, în 4-6 zile și se acoperă de o crustă caracteristică. Vindecarea prin cicatrizare este lentă și zonele afectate rămân depigmentate. *Ectima* reprezintă o formă clinică a leziunilor de impetigo care evoluează sub forma unei ulcerații profunde și adenopatie satelită, în absența semnelor generale. *Piodermita streptococică* nu poate genera riscul complicațiilor tardive nesupurative poststreptococice de tipul RAA. Anumite tulpini nefritiogene de SHA (tip M 49, 55, 57 și altele) pot fi asociate apariției cazurilor sporadice sau epidemice de glomerulonefrite, care succedă infecțiile streptococice cutanate. *Celulita streptococică* este prezentă în zonele traumatizate, plăgile postoperatorii sau la nivelul unor ulcere cutanate secundare stazei circulatorii. Cel mai frecvent, leziunile sunt provocate atât de SHA, cât și de streptococii beta-hemolitic grup B, C sau G. Clinic, celulita streptococică se manifestă prin inflamația acută a tegumentului și țesutului subcutanat, durere, eritem, febră, adenopatie regională. Spre deosebire de erizipel, leziunile nu sunt bine delimitate printr-o zonă de burelet de țesuturile sănătoase și în rare cazuri evoluează spre cangrenă. Localizarea celulitei streptococice recidivante este la nivelul extremităților distale ale inserției grefonului de safenă în cazul pacienților cu pontaj coronarian sau la nivelul tegumentelor în apropierea unor micoze. Celulita perianală se poate manifesta prin dureri în timpul defecației, prurit. *Colonizarea vaginului* este posibilă în infecțiile de tip nosocomial și, frecvent, acestea pot evolua asimptomatic, în asociere cu streptococii de la nivelul căilor aeriene superioare. *Miozita*, *gangrena* și *bursitele* streptococice sunt manifestări rare, caracterizate prin durere intensă și semnele inflamației locale în zona de contaminare. Manifestările generale sunt de tip septicemic, cu evoluție clinică rapidă sau fulminantă spre deces. *Gangrena streptococică* poate apărea după un traumatism sau intervenție chirurgicală sau, uneori, poarta de intrare nu este evidentă. Se caracterizează prin necroză a țesuturilor subcutanat și cutanat, care se extinde în lungul fasciilor. Această entitate este o formă clinică de *fasceită necrozantă*, cu un tablou clinic similar cu cel al infecțiilor provocate de anaerobi sau prin asocierea acestora cu germenii aerobi. Streptococii de grup A produc 60% din cazurile de fasceită necrozantă (62). *Bursita septică* este prezentă mai ales la nivelul burselor olecraniene, izolându-se atât streptococi, cât și *S. aureus*.

Sindromul de șoc toxic streptococic (TSS). După anii 1980, în America de Nord, Europa și Australia, au fost descrise cazuri sporadice de TSS (5-10 cazuri $^0/_{000}$ loc.), cu o incidență crescută într-o comunitate mică din Minnesotta (SUA) (26 cazuri $^0/_{0000}$ loc.) (82). Ulterior, au fost semnalate izbucniri epidemice de infecții invazive cu SHA în unități de asistență medico-socială sau unele spitale. Cazurile secundare comunitare care au fost corelate cu izbucnirile raportate au fost o urmare a transmiterii agentului patogen la membrii familiei pacienților sau prin intermediul personalului medical (7). Bolnavii au prezentat o receptivitate crescută fiind la extremele de vârstă sau ca urmare a imunodepresiei induse de diverse cauze (diabet, alcoolism, traumatisme, medicație cortizonică etc.). Simptomele sunt caracteristice unei infecții sistemice invazive cu manifestări ale insuficienței organice multiple și șoc (Tabelul IV). Pacienții cu TSS sunt purtători, în 50% din cazuri, de SHA la nivelul faringelui, tegumentelor și vaginului. Unele manevre chirurgicale sau infecții virale anterioare (varicela, gripa) pot crea porți de intrare pentru tulpinile de SHA invazive (M 1 și M 3).

Limfangita, bacteriemia și alte infecții acute cu SHA sunt forme mai rar întâlnite, mai ales după introducerea terapiei cu penicilină. *Limfangita acută* se instalează după un traumatism local sau celulită, caracterizându-se prin apariția unor trene liniare eritematoase de la poarta de intrare până la ganglioni limfatici sateliți care sunt măriți de volum și dureroși. Simptomele generale majore sunt: febră, frisoane, stare de rău, cefalee sau cele specifice unei septicemii (37). *Bacteriemia* cu SHA este mai puțin întâlnită în era antibioticoterapiei, dar în ultimele două decenii s-a remarcat recrudescența acesteia la persoanele cu vârste extreme. În anii '90, creșterea incidenței acestor bacteriemii a marcat modificările caracteristicilor epidemiologice și clinice. Apariția cazurilor la populația de 20-50 de ani, aparent sănătoasă, a determinat asocierea bacteriemiilor cu injectările ilicite de droguri sau cu factorii de risc specifici infecțiilor nosocomiale. La copii, bacteriemia urmează unei infecții cu SHA de la nivelul căilor respiratorii sau suprainfecția plăgilor arse și leziunilor din varicelă. Vârstnicii cu bacteriemie prezintă un teren imun deficitar prin diverse afecțiuni cronice anergizante. Debutul manifestărilor este brusc, cu febră, stare generală influențată și, inconstant, fenomene acute abdominale. Mortalitatea variază între 27 și 38% (8). *Septicemia* streptococică poate avea la origine focare infecțioase metastatice, precum cele ale unei artrite supurate, osteomielită, peritonită, endocardită, meningită sau abcese profunde. Evoluția clinică este fulminantă, prin instalarea stării de comă, șoc, purpură

Tabelul IV

Manifestările clinice în sindromul de şoc toxic streptococic (după A.L. Bisno – 8)

Criterii propuse pentru definiţia de caz
I. Izolarea agentului patogen (*Str. pyogenes*): A. din produse normal sterile (sânge, lichid cerebro-spinal, pleural, ţesuturi de biopsie sau prelevate tisulare); B. din produse nesterile (spută, lichid vaginal, leziuni superficiale cutanate). II. Semne clinice de severitate: A. hipotensiune: TAS ≤ 90 mmHg şi B. două sau mai multe din următoarele semne: 1. afectare renală = creatinemie ≥177 mg (≥2 mg/dL); 2. coagulopatie = trombocite ≤100 x 10^9/L (≤100.000/mm^3) sau coagulare intravasculară diseminată; prelungirea timpului de sângerare produsă de degradarea fibrinei, scăderea fibrinogenemiei; 3. tulburări hepatice: modificarea alanin-aminotransferaza, aspartat-aminotransferaza, bilirubină totală; 4. sindrom respirator: infiltrate acute pulmonare, hipoxemie (în absenţa unei patologii cardiace), edem, transvazat pleural şi peritoneal cu hipo-albuminemie; 5. eritem macular generalizat, urmat de descuamaţie; 6. necroză tisulară, inclusiv fasceită necrozantă sau miozită sau cangrenă.
Criteriile I A şi II (A şi B) definesc cazul de boală. Criteriile I B şi II (A şi B) definesc cazul probabil de boală.

fulminans, coagulare intravasculară diseminată şi deces (4). *Febra puerperală* poate apărea în urma unui avort sau naştere, în cursul cărora s-a produs contaminarea cu SHA la nivelul endometrului şi ţesuturilor din vecinătate, cu diseminarea infecţiei pe cale limfatică sau sangvină. Procesul patologic local se poate complica ulterior cu celulită, tromboflebită septică, peritonită şi abcese la nivel pelvin. În cursul ultimilor ani o contribuţie importantă la producerea acestor entităţi clinice o deţin mai mult streptococii din grupul B şi cei anaerobi faţă de SHA. *Pneumonia* cu *Str. pyogenes* este frecvent asociată sau precedată de infecţii virale respiratorii (gripa, rujeola, varicela) sau boli cronice pulmonare. Cele mai numeroase epidemii sunt descrise în colectivităţi de tineri recruţi, iar formele grave din ultimii ani sunt cauzate de recrudescenţa infecţiilor invazive streptococice. Debutul acestor pneumonii este brusc, cu febră, dispnee, tuse productivă cu expectoraţie cu striuri sangvinolente, junghi toracic. Empiemul toracic este înregistrat în 30-40% din cazuri, iar bacteriemia, în 10-15% dintre acestea. Complicaţiile sunt pericardita, mediastinita, pneumotoraxul şi bronşectazia. Sursa principală de SHA, în pneumoniile nosocomiale, o reprezintă purtătorii de agent patogen la nivelul vaginului, anusului, tegumentelor şi mai rar la nivelul căilor respiratorii.

Complicaţiile tardive nesupurative poststreptococice. Infecţiile acute cu streptococ beta-hemolitic grup A pot fi urmate, în unele circumstanţe, la un interval de 2-4 săptămâni, de manifestări de tip nesupurativ, reumatism articular acut (RAA), cardită, glomerulonefrită acută (GNA), coreea Sydenham, eritem nodos, purpură poststreptococică. Anterior introducerii terapiei cu penicilină, 1-3% dintre anginele streptococice erau urmate de complicaţii şi în special de RAA. Concomitent cu ameliorarea condiţiilor de viaţă, în ţările industrializate a urmat o scădere importantă a acestor manifestări poststreptococice, cu menţinerea caracteristicilor de endemicitate în zonele mai puţin favorizate economico-social (39). În ultimii ani s-a remarcat o reemergenţă a cazurilor, ca urmare a declanşării unor epidemii de RAA în SUA şi Italia, la care în 60% din cazuri nu s-a identificat, în antecedentele bolnavilor, o infecţie acută streptococică de tip angină (8, 40, 66). Frecvenţa GNA este mult mai redusă decât a RAA, remarcându-se o evoluţie sporadică sub terapia de elecţie şi ameliorarea condiţiilor de igienă. Cercetările efectuate au demonstrat că SHA nu intervine direct în geneza leziunilor, fiind importantă contribuţia mecanismelor imune induse de particularităţile comune ale unor structuri antigenice streptococice şi ale ţesuturilor „ţintă". Anumite serotipuri de SHA sunt puternic şi repetitiv asociate în producerea unor forme clinice de sindrom poststreptococic (Tabelul V). Un teren genetic particular, factorii de risc pentru expunerea la infecţie (vârsta, antecedentele familiale, condiţiile de mediu) pot concura la declanşarea complicaţiilor nesupurative. *Reumatismul articular acut* este un sindrom inflamator care debutează la 15-20 zile de la infecţia faringo-amigdaliană primară. Manifestările articulare sunt specifice unei poliartrite migratorii, cu localizare la articulaţiile mari. Semnele clinice clasice (dolor, rubor, calor) locale, însoţite de limitarea mobilităţii articulare, pot fi înlocuite de o oligoartrită sau monoartrită cu extinderea fenomenelor inflamatorii la nivelul tendoanelor sau ţesuturilor periarticulare, ceea ce face dificil diagnosticul diferenţial cu o artrită purulentă (78). Durata acestor manifestări este de aproximativ o lună, existând o relaţie inversă între gravitatea atingerilor articulare şi riscul apariţiei unei leziuni cardiace (15).

Tabelul V

Serotipurile M de streptococ beta-hemolitic grup A asociate complicaţiilor tardive nesupurative (după A.L. Bisuo, 2000 – 9)

Reumatismul articular acut (RAA)	Faringita – asociată glomerulonefritei (GNA)	Infecţiile cutanate asociate glomerulonefritei (GNA)
1	1	2
3	4	49*
5	12	55*
6	25	57
14		59
18		60
19		61
24		

* tipul de SHA-M 59, M 55 a fost raportat şi în cazul faringitelor asociate cu GNA.

Tabelul VI

Criterii de diagnostic al atacului de reumatism articular acut (criterii Jones, actualizate în 1992) (după A.S. Dajani, 1993 – 17)

Criterii de diagnostic
Manifestări majore:
cardită;
poliartrită;
erytema marginatum;
noduli subcutanaţi.
Manifestări minore:
clinice: artralgie, febră;
laborator: creşterea nivelului reactanţilor de fază acută, VSH crescut, proteina C-reactivă crescută;
ECG – prelungirea intervalului RP.
Semne de recunoaştere a infecţiei acute streptococice în antecedente:
cultură pozitivă/teste antigenice rapide pozitive;
creşterea/amplificarea titrului anticorpilor antistreptococ.

Manifestările cutanate au ca reprezentare semnele eritemului marginal şi mai rar noduli Meynet. În mod evident pot apărea *fenomenele nervoase* exprimate prin coreea Sydenham, sub formă de mişcări involuntare, anarhice, bilaterale. Atât *coreea*, cât şi atingerile valvulare se pot instala numai după numeroase atacuri acute inflamatorii.

Manifestările caracteristice în RAA apar pe fondul *simptomelor generale*: febră, dureri abdominale, ca urmare a limfadenitei mezenterice sau modificărilor hepatice secundare leziunilor cardiace care se instalează în 5-10% din cazuri (8). Hiperleucocitoza şi markerii sindromului inflamator sunt elemente relevante pentru diagnostic. În RAA, diagnosticul este precizat prin enunţarea criteriilor minore sau majore (conceptul clasic) sau a elementelor caracteristice sindromului poststreptococic major sau minor (conceptul modern). Diagnosticul de RAA este cert prin asocierea a 2 criterii majore sau 1 criteriu major + 2 criterii minore + dovada infecţiei streptococice recente (Tabelul VI).

Sindroamele poststreptococice majore includ mono- şi poliartritele febrile fără atingere cardiacă, carditele şi coreea, iar *sindroamele poststreptococice* minore cuprind poliartrialgia febrilă sau tulburări cardiace de ritm/conducere, fie persistenţa unui sindrom inflamator cu subfebrilitate pe parcursul unei angine streptococice (51, 84). Evoluţia RAA poate fi influenţată de recăderi prin reinfecţii streptococice repetate. Sechelele valvulare sau endocardice pot favoriza leziunile ireversibile cu răsunet hemodinamic, iar miocarditele şi pancarditele severe expun la riscul de deces.

Manifestările cardiace constituie un element important de prognostic, deoarece pot induce insuficienţa cardiacă sau sechele valvulare. Cu cât bolnavul este mai tânăr, aceste manifestări sunt mai frecvente, interesând în mod global toate cele trei structuri ale cordului (endocardic, miocardic, pericardic) sau numai una singură. *Afectarea endocardică* este obiectivată printr-un suflu de insuficienţă mitrală sau aortică, confirmat prin vizualizarea afectării valvulare cu ajutorul ecografiei doppler. Ulterior, pot apărea sufluri de stenoză cu ambele localizări. *Atingerea miocardică* se traduce prin apariţia semnelor de insuficienţă cardiacă, cu asurzirea zgomotelor cardiace, galop, tulburări de ritm, de repolarizare şi conducere. *Leziunile pericardice*, puţin frecvente, sunt suspectate în cazul apariţiei durerilor precordiale, a frecăturii pericardice şi prin creşterea volumului cardiac, însoţite de tulburări de repolarizare.

Glomerulonefrita poststreptococică se instalează la un interval de 10-20 zile după o infecţie acută, cu localizare la nivelul mucoaselor sau al tegumentelor, generată de tulpini nefritigene de SHA (47). Debutul simptomelor este brusc, cu febră, dureri abdominale, greţuri şi vărsături, edeme care se extind la membre şi în

Tabelul VII

Tratamentul infecţiilor cu streptococ grup A (după: M.R. Wessls, 2001 – 62)

Forma clinică	Tratament
Faringo-amigdalită	Benzatin penicilină G 1,2 mil UI i.m. sau Penicilină V, 250 mg p.o. x 10 zile (copii <27 kg Benzatin penicilină G 600.000 UI i.m. sau Penicilină V 125 mg p.o. x 10 zile)
Impetigo	*Idem*
Erizipel/celulită	Forme severe: Penicilină G, 1-2 mil. UI, i.v. Forme medii/moderate: Procain penicilină 1,2 mil. UI, i.m.
Fasceită necrozantă/miozită	Debridare chirurgicală + Penicilină G, 2-4 mil. UI, i.v.
Pneumonie/empiem	Penicilină G, 2-4 mil. UI i.v. + drenaj

zona lombară. Tegumentele sunt palide şi apare oliguria. Valorile tensionale sunt moderat crescute, dar pot fi la originea unei insuficienţe cardiace sau a encefalopatiei convulsivante instalate la copii. Chiar dacă tabloul clinic este mai estompat, edemele şi hematuria sunt elemente constant întâlnite în GNA. Diagnosticul este precizat pe baza examenului de urină (hematii şi cilindrii hematici), proteinuria moderată (< 2 g/m^2/24 h), a modificărilor biochimice (hiperazotemie, natriurie redusă, hiperkalemie), a testelor de inflamaţie, creşterea titrului ASLO (infecţii faringiene) sau anti-ADN-aze (în infecţiile cutanate).

Eritemul nodos se caracterizează printr-o dermohipodermită nodulară acută, cu apariţia unor noduli dureroşi, de tip inflamator, localizaţi la nivelul zonelor de extensie a membrelor, frecvent bilateral. Aceste leziuni sunt asociate artralgiilor şi retrocedează spontan în 8-15 zile. Riscul recidivelor este prezent în cazul persistenţei focarului infecţios primar.

Purpura poststreptococică are tabloul clinic asemănător unei vascularite alergice, sub formă de peteşii, care apar la 2-4 săptămâni după puseul acut infecţios streptococic.

Prevenţia

Existând riscul instalării complicaţiilor tardive nesupurative poststreptococice, prevenţia şi combaterea infecţiilor cu SHA au implicaţii favorabile deosebite (36).

Prevenţia generală urmăreşte realizarea supravegherii epidemiologice, clinice şi cu laboratorul a colectivităţilor de preşcolari, şcolari şi adolescenţi, unde riscul constituirii unui focar epidemic este mai crescut (58). Efectuarea triajului epidemiologic la începutul activităţii şi după vacanţe, în colectivităţile cu risc, îndeosebi cele cu internate, pentru depistarea activă a purtătorilor sănătoşi de SHA şi a potenţialelor cazuri de infecţie acută de diverse gravităţi, permite „sterilizarea" surselor prin administrarea tratamentului cu penicilină (Tabelul VII).

Se va asigura administrarea preparatelor de Benzatin penicilină G, concomitent cu supravegherea clinică şi cu laboratorul a copiilor cu complicaţii poststreptococice, pe o durată corespunzătoare schemei de prevenţie, în scopul reducerii recidivelor (45). Foştii bolnavi vor fi urmăriţi periodic, pe un interval de 4-6 săptămâni, prin acţiuni de dispensarizare pentru depistarea stării de purtător de SHA sau a prezenţei unei complicaţii tardive. Controlul sectorului de alimentaţie, îndeosebi cu lapte şi derivate, va permite depistarea şi îndepărtarea produselor contaminate cu SHA de la diverse surse. Realizarea educaţiei populaţiei privind riscurile şi metodele de prevenire a infecţiilor cu streptococ este utilă în limitarea formelor de manifestare endemică sau epidemică a acestor afecţiuni, mai ales în colectivităţile de copii sau tineri adulţi.

Prevenţia specială. După prealabila stabilire a diagnosticului clinic şi bacteriologic corect al infecţiei streptococice, se va aplica tratamentul adecvat cu antibiotice în scopul reducerii riscului de apariţie a primului atac acut de RAA/GNA (prevenţia primară) sau a

Tabelul VIII

Schema recomandată pentru prevenirea şi combaterea infecţiilor streptococice (65)

Forma clinică	Tratament
Angină streptococică febrilă	Penicilină G 800.000 UI/zi copii; 1,6 mil. UI/zi adulţi; durata: 6 zile + Moldamin (600.000 UI/1, 2 mil. UI) a 7-a zi sau I, II, III zi Penicilină G i.m.; IV-IX zi Penicilină V p.o; X-a zi Moldamin i.m.
Angină streptococică afebrilă	Penicilină V (înainte de masă cu ½h), durata: 6 zile + Moldamin (600.000 UI/1, 2 mil. UI) a 7-a zi
Purtători sănătoşi	Penicilină V 200.000 UI/6 ore x 6 zile = copii; 400.000 UI/6 ore x 6 zile = adulţi
Angine cu streptococ afebrile + purtători (colectivităţi/lipsa complianţei la tratamentul oral)	I. zi : Penicilină V p.o. a II-a zi: Moldamin i.m. a VII-a zi: Moldamin i.m. sau Benzatin penicilină G, 1,2 mil. UI/600.000 UI.

Tabelul IX

Durata prevenției secundare a reumatismului articular acut (după A. Dajani – 17)

Categoria	Durata
RAA cu cardită şi boli valvulare reziduale	Următorii 10 ani de la ultimul episod acut şi următorii ani până la vârsta de 40 de ani, uneori toată viața
RAA cu cardită fără boli valvulare reziduale	10 ani sau până la vârsta de adult, ori o perioadă mai lungă
RAA fără cardită	5 ani sau până la vârsta de 21 ani, ori o perioadă mai lungă.

recidivelor (prevenția secundară) (Tabelul VIII) (62, 65, 67, 69). Prevenția aplicată în colectivități închise (unități militare, internate, unități de asistență medico-socială a copiilor) în care apar epidemii de infecție cu SHA, cu localizare faringo-amigdaliană, se realizează prin administrarea schemelor de antibioticoprevenție, fără efectuarea în prealabil a examenelor bacteriologice sau fără a se aştepta rezultatul acestora. Administrarea preparatelor pe cale orală este mai puțin sigură, rata recurențelor fiind crescută. Se poate recomanda administrarea continuă a sulfadiazinei 0,5 g/zi (<27 kg) sau 1 g/zi (>27 kg) în priză unică; penicilina V 250 mg x 2/zi; eritromicină 250 mg x 2/zi la persoanele alergice la penicilină (2). Durata prevenției secundare a complicațiilor poststreptococice este controversată încă, dar este cert că trebuie să aibă continuitate. Recomandările Asociației Americane de Cardiologie prevăd continuarea schemei, cel puțin 5 ani, de la ultimul atac (Tabelul IX).

Persoanele cu risc crescut de infecție streptococică (pacienți tineri, cu leziuni valvulare, personal medical, din unitățile de învățământ, purtătorii de proteze valvulare, cei cu condiții socioeconomice precare) vor fi supuşi schemei de prevenție pe toată durata vieții (2). Prevenirea endocarditei, în cazul pacienților cu leziuni cardiace preexistente şi care sunt supuşi unor proceduri diagnostice sau terapeutice capabile să producă bacteriemie cu streptococ, se realizează după un regim standard sau regimuri speciale (23, 70) (Tabelul X).

Această prevenție secundară trebuie diferențiată de măsurile care sunt adoptate pentru reducerea riscurilor de afectare cardiacă în cadrul atacului acut de RAA (68, 71).

Prevenția specifică presupune utilizarea unor vaccinuri anti-proteină M pentru a evita infecțiile acute sau complicațiile nesupurative, metodă încă inabordabilă din punct de vedere practic, din pricina dificultăților întâmpinate în producerea unor preparate vaccinale multivalente. Progresele înregistrate în ultimii ani în domeniul biologiei moleculare, cu privire la SHA, vor deschide calea unor noi strategii de imunizare activă eficientă (18).

Combaterea

Măsurile de combatere în cazul apariției infecțiilor cu SHA se bazează pe realizarea *anchetei epidemiologice* pentru *depistarea activă*, în focar, a surselor de agent patogen (bolnavi cu forme acute care prezintă semne clinice tipice de boală sau inaparente, purtătorii preinfecțioşi, sănătoşi sau foşti bolnavi, a căilor de transmitere şi a receptivilor.

Se va practica *izolarea* obligatorie în spital a cazurilor de scarlatină, formelor severe de angină, a celor cu infecție la nivelul tegumentelor sau cu alte manifestări acute grave. Este obligatorie *raportarea* numerică pentru cazurile cu angină streptococică şi nominală pentru toate celelalte forme de boală.

Tabelul X

Recomandări privind regimurile de prevenție ale endocarditelor (după D.T. Durack, 2000 – 23)

Indicații	Regim prevențional
Regim standard: – proceduri dentare, orale sau ale căilor respiratorii superioare	Amoxicilină: 2 g oral cu 1 oră înaintea procedurii.
Regimuri speciale: – regim cu administrare orală pentru pacienții alergici la penicilină (proceduri orale sau ale căilor respiratorii superioare);	Clindamicină: 600 mg, oral, cu 1 oră înaintea procedurii
– regim cu administrare parenterală pentru pacienții cu risc crescut (proceduri gastrointestinale sau genito-urinare)	Ampicilină: 2 g im/iv; Gentamicină: 1,5 mg/kgc im/iv cu ½ oră înainte de procedură; Ampicilină: 1 g im/iv sau Amoxicilină: 1 g oral la 6 ore după procedură.
– regim cu administrare parenterală la pacienții alergici la penicilină	Vancomicină: ig/iv administrat lent în 1-2 ore; Gentamicină: 1,5 mg/kg im/iv cu 30 minute înainte de începerea procedurii
– regim cu administrare prenterală pentru chirurgia cardiacă, inclusiv înlocuirea valvulară	Cefazolin: 2 g iv la inducerea anesteziei cu repetarea dozei după 8 şi 16 ore sau Vancomicină: 1 g iv lent, cu 1 oră înaintea începerii anesteziei, apoi 0,5 g iv după 8 şi 16 ore.

Purtătorii de SHA vor fi depistaţi activ prin triaje epidemiologice, clinice şi cu laboratorul, practicându-se sterilizarea acestora prin antibioticoterapie. *Contacţii* vor fi supravegheaţi timp de 10 zile, iar cei aflaţi în evidenţă cu o complicaţie poststreptococică vor fi supuşi protecţiei speciale corespunzătoare. *Convalescenţii*, în afară de protecţia cu penicilină retard, vor fi dispensarizaţi timp de 3-6 luni, asigurându-se controlul clinic şi cu laboratorul (examen de urină în săptămânile 2, 3 şi 4 după externare; examene clinice lunare, reacţiile inflamatorii şi titrul ASLO la 30 de zile de la debutul bolii) (46). *Decontaminarea* în focar constă în aplicarea ei continuă şi ulterior terminală, utilizând decontaminanţi chimici uzuali (cloramină 1%, bromocet 1‰, formol 5%) şi a metodelor de igienizare generală, cu efectuarea atentă a ventilaţiei spaţiilor închise. Este utilă *educaţia pentru sănătate* a persoanelor care fac parte din focar, dar şi a celor din grupurile cu risc pentru infecţia cu SHA (33).

Infecţiile cu *Streptococcus pneumoniae*

Date generale

Infecţiile produse de *Str. pneumoniae* reprezintă o cauză majoră de îmbolnăvire şi deces în întreaga lume. Manifestările clinice provocate prin infecţia cu pneumococ sunt variate, fiind reprezentate de patologia non-invazivă (otită medie, sinuzită acută, pneumonie) şi invazivă, prin pătrunderea agentului patogen în sânge, lichidul cefalorahidian sau zone anatomice sterile (bacterimie, meningită, endocardită, peritonită, artrită septică). Formele invazive sunt asociate cu o rată crescută de mortalitate, preponderent la persoanele vârstnice sau alte grupuri cu risc. *Pneumonia cu pneumococ* comunitară are o răspândire largă în orice zonă geografică, iar cea nosocomială reprezintă 5-20% din infecţiile dobândite în unităţile medico-sanitare, respectiv 25% dintre acestea contractate în secţiile de terapie intensivă. *Meningita cu pneumococ* este o cauză frecventă de îmbolnăvire la adulţi şi nou-născuţi. Din aceste considerente, strategiile prevenţionale prin obţinerea unui preparat vaccinal eficient au avut prioritate în ultimii ani, iar aplicarea vaccinării la grupurile cu risc de infecţie invazivă a cunoscut o amploare deosebită în numeroase ţări.

Streptococcus pneumoniae a fost identificat pentru prima dată în 1881. Pasteur l-a denumit iniţial „microbul septicemic al salivei", iar ulterior, Sternberg, în SUA, i-a dat numele de *Micrococcus pasteuri*. După 1880, termenul de *pneumococcus* a fost generalizat, ca urmare a prezenţei acestuia la cazurile cu pneumonie. În 1926, este semnalat ca agent patogen aparţinând bacililor Gram din spută, fiind consemnat sub numele de *Diplococcus*, iar din 1974 este redenumit *Str. pneumoniae*, ca urmare a particularităţilor sale morfologice. Primele preparate imunizante au fost obţinute de Felix şi Georg Klemperer. La începutul secolului XX, au fost identificate 4 serotipuri de pneumococ, denumite 1, 2, 3 şi 4, iar ulterior, Maynard, Lister, Wright au pus bazele conceptului imunităţii umorale în infecţia pneumococică, important pentru noile perspective în domeniul vaccinoprevenţiei. Felton prepară primul vaccin obţinut din structurile polizaharidice capsulare ale microorganismului care a fost utilizat, în 1938, într-o epidemie de infecţie cu manifestare pulmonară la bolnavii spitalizaţi. Ipoteza protecţiei eficiente prin preparatul vaccinal a fost confirmată ca urmare a utilizării acestuia de către Mac Leod *et al.* la tineri recruţi, fapt care a determinat scăderea incidenţei infecţiei cu serotipurile incluse în vaccin, dar nu şi în cazul altor tulpini. Experimentele lui Griffith (1920) şi Avery (1940) au stat la baza demonstrării rolului structurilor genetice (ADN) în procesele de transformare şi inducere a caracteristicilor de patogenitate ale pneumococului (53).

Agentul etiologic

Str. pneumoniae este un coc Gram-pozitiv încapsulat care se prezintă în cultură în diplo sau lanţuri scurte. Coloniile de pneumococ sunt înconjurate de o hemoliză verzui pe geloză cu sânge, fiind frecvent confundate cu cele de streptococ hemolitic. Diferenţierea se poate face pe baza caracteristicilor de producere a lizei în prezenţa bilei, a particularităţilor de virulenţă la animalul de experienţă (şoareci) sau prin testele de serotipare. Capsula polizaharidică aflată la suprafaţa celulei este primul factor de virulenţă a *Str. pneumoniae* faţă de organismul gazdă. Aceasta inhibă fagocitoza printr-un mecanism care induce nerecunoaşterea de către anticorpi sau complement a structurilor peretelui bacterian. Totodată, capsula polizaharidică poate interfera cu procesele de fagocitoză şi de apărare intracelulară, prin activarea unor mecanisme, altele decât cele dependente de imunoglobuline sau complement. Pneumococul deţine şi toxine de tipul pneumolizinei care au efecte citolitice, neutralizând mecanismele de apărare ale gazdei. Proteina de suprafaţă A (PspA) se alătură altor structuri antigenice, având rol esenţial în creşterea virulenţei microorganismului printr-un efect antifagocitar. Contribuţia neurominidazei, hialuronidazei la adeziunea de suprafaţă A (PspA) şi a altor componente pneumococice care cresc virulenţa acestuia este încă în studiu (5). Structurile capsulare permit clasificarea pneumococilor în serotipuri. Toate acestea sunt patogene pentru om, dar tipurile 1, 3, 4, 7, 8, 9 şi 12 sunt mai frecvent semnalate. Pneumoniile şi otitele medii la copii sunt provocate de infecţia cu tipurile 6, 14, 19 şi 23. Identificarea tulpinii de *Str. pneumoniae* are importanţă clinică majoră, însă s-a demonstrat faptul că specificitatea metodelor imunologice (contra-imunelectroforeza; latex aglutinare) este mult mai redusă decât a celor bacteriologice (50).

În prezent, sunt cunoscute două sisteme de clasificare a celor 90 serotipuri de pneumococ. *Sistemul danez*, adoptat în întreaga lume, grupează serotipurile pe baza asemănărilor antigenice. *Sistemul american* numerotează tulpinile după ordinea în care au fost identificate (49). Serotipurile 8-10 determină 66% dintre infecţiile grave la adult şi 85% dintre cazurile înregistrate la copii. Serotipurile responsabile de producerea

infecțiilor invazive diferă în patologia adultului, copilului și sugarilor, dar sunt dependente și de zona geografică. Acest fapt explică necesitatea ca vaccinurile anti-pneumococice să conțină antigenele celor 23 serotipuri frecvent circulante, responsabile de 85-90% dintre infecțiile invazive cu *Str. pneumoniae*. *Rezistența* la penicilină a pneumococului a fost raportată pentru prima dată în 1965. Frecvența a crescut treptat, constituind o problemă importantă în diverse zone ale lumii (81, 87). În Franța, aceasta a evoluat de la 5% în 1988 la 16,9% în 1991 și 30% în 1997 (52). În Spania, în decada 1979-1989, creșterea a fost de la 6% la 44%. În Anglia sau alte zone ale Europei, rezistența la penicilină a avut o tendință de scădere, care însă s-a modificat printr-o creștere semnificativă în perioadele 1989-1992 și 1990-1995 (24, 34). Fenomenul de rezistență la antibiotice se manifestă și în cazul altor preparate, cum ar fi: cloramfenicolul (2% – 1990); tetraciclinele (13,2% – 1990); eritromicina (14,9% – 1991); cotrimoxazolul (9,7% – 1990) (22, 26). În SUA, tulpinile izolate de la pacienții cu infecții invazive au prezentat rezistență la penicilină, trimetoprim-sulfatnethoxazol, eritromicină și/sau cefotoxină. Astfel, 25% din izolate au prezentat rezistență la mai mult de un antibiotic și 11% la peste 3 antibiotice (31, 44). Emergența acestor tulpini multirezistente justifică recomandările CDC de extindere a strategiilor de prevenție prin vaccinare (79, 80).

Procesul epidemiologic

S. pneumoniae este un agent patogen ubicvitar și numai anumite serotipuri produc infecțiile umane grave. Frecvența acestora este de 1,5% dintre spitalizați și 8% la persoanele decedate în unitățile de asistență medico-sanitară. Incidența anuală a pneumococcemiei este de 8 la 100.000 de persoane din populația generală, 24 la 100.000 la vârstnici și 5 la 1.000 de indivizi cu risc pentru infecție. Dintre pneumoniile bacteriene, 50% sunt produse de pneumococ. Nivelul mortalității variază între 10 și 60%, fiind dependent de vârstă, patologia asociată sau terenul pe care survin aceste infecții. Dintre decesele înregistrate, 20-60% sunt cauzate de bacteriemiile cu pneumococ, 30% de meningite la adulți, 20% de pneumonie și 50% de cazurile cu asplenie. Ca și în cazul altor microorganisme, *Str. pneumoniae*, în contextul creării condițiilor ecologice optime, colonizează nazofaringele, astfel încât este prezent la nivelul mucoasei la 5-10% dintre adulții sănătoși și 20-40% la copii (27). Frecvența purtătorilor sănătoși crește în condițiile în care persoanele provin din colectivități de asistență medico-socială. Rata portajului este crescută în perioada de iarnă, având o durată de 2-4 săptămâni. Starea de purtător este dependentă și de condițiile de mediu, fiind însă și o urmare a unei predispoziții genetice, fapt demonstrat prin studiile lui Fedson *et al* (24).

Sursele de agent patogen sunt reprezentate de persoanele cu forme tipice sau atipice de boală și purtătorii sănătoși, care au o importanță epidemiologică deosebită atunci când fac parte din personalul unităților medicale și de asistență a copilului sau vârstnicului.

Transmiterea *Str. pneumoniae* se realizează direct prin contactul strâns, de la un individ la altul, sau indirect, prin intermediul aerului contaminat. La adulți, conviețuirea strânsă în unitățile militare, câmpuri pentru refugiați, închisori sau unități de asistență socială favorizează contaminarea.

Receptivitatea este crescută la anumite categorii de persoane considerate cu risc: cu vârste extreme (<2 ani; >65 ani); teren particular (insuficiență respiratorie cronică, insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic la copil, ciroză), imunosupresați (HIV pozitivi, splenectomizați sau cu asplenie, bolnavi cu hematopatii – boală Hodgkin, purpură trombocitopenică idiopatică, anemie hemolitică; splenectomizați posttraumatic sau splenectomie funcțională – drepanocitoză homozigotă, disglobulinemie și imunodepreseie severă) (89). Un risc particular este generat de infecția cu tulpini a căror sensibilitate este redusă la penicilină pentru copiii din colectivitate, cei cu terapie cu betalactamine în lunile precedente, cu antecedente de otită medie acută, infecție HIV și alte cauze de imunodepresie (43).

Str. pneumoniae este prototipul patogenului extracelular, iar declanșarea mecanismelor reprezentate de cele nespecifice sau imunologice depinde de capacitatea de apărare a gazdei. În mod particular, colonizarea mucoasei nazofaringiene în prezența unei apărări locale eficiente asigură imunizarea specifică a individului. Astfel, într-un studiu se remarcă faptul că, la copiii de până la 2 luni, 12% erau purtători de *Str. pneumonie*, iar la 6-10 luni, procentul acestora era de 30-32% (1). Starea de purtător este asociată cu creșterea semnificativă a titrului anticorpilor, pentru anumite tulpini. La adulți, colonizarea este mai redusă decât la copil. Relația dintre starea de purtător nazofaringian și riscul producerii unor infecții invazive cu tulpini de *Str. pneumoniae* este încă incomplet explicată. Anumite tulpini (de exemplu, 6, 14, 19, 23) sunt mai frecvent dobândite, iar durata de portaj este mai lungă. Pentru altele (de exemplu, 12), colonizarea este mai dificilă și eliminarea rapidă, ceea ce face ca imunogenitatea să fie diferită după caracteristicile stării de purtător.

Semne clinice de recunoaștere

Pneumonia francă lobară acută este cea mai frecventă infecție cu *Str. pneumoniae*. Incidența bolii este greu de stabilit din cauza sensibilității și specificității scăzute a testelor diagnostice. În Franța, se estimează un număr de 125.000 cazuri anual, iar în SUA, aproximativ 1 milion de îmbolnăviri. Boala se caracterizează prin debut brusc și intensitate crescută a simptomelor generale și funcționale. Se remarcă manifestările clinice de condensare alveolară, iar radiologic este vizualizată o opacitate omogenă. Evoluția este deosebit de gravă la copii și la vârstnici cu boli cronice în antecedente. În 30% din cazuri se produce bacteriemia, care crește riscul mortalității. Junghiul toracic și tusea sunt înregistrate în 78% din cazuri, expectorația prezentând un aspect caracteristic. Durerea toracică determină creșterea frecvenței respiratorii, care devine superficială. Prezența cianozei este datorată alterărilor raportului ventilație/perfuzie, dispneea este importantă, ceea ce determină ca bolnavul să devină anxios. În absența tratamentului, febra se menține în platou, junghiul toracic și tusea sunt persistente, însoțite de meteorism abdominal și herpes labial. După 7-10 zile se produce defervescența în *crisis*, prin transpirație abundentă. În formele cu evoluție gravă se instalează

accentuarea dispneei, cianozei şi tahicardiei, iar spre final, bolnavul prezintă colaps circulator sau sindrom de detresă respiratorie. Decesul este consecinţa unei complicaţii, cum ar fi pleurezia purulentă, meningita sau endocardita.

Meningita cu pneumococ este a doua formă clinică de meningită frecventă la adult, după cea cu meningococ, iar la copii, după infecţia cu *Haemophilus influenzae* (21). Boala se poate manifesta ca o maladie primitivă, fără să fie precedată de simptomele unei infecţii cu altă localizare sau ca o complicaţie a pneumoniei cu pneumococ. Totodată, poate fi secundară otitei, mastoiditei, sinuzitei sau după o leziune craniană, care creează comunicare între spaţiul subarahnoidian şi fosele nazale sau sinusuri. Frecvent, bolnavii cu endocardită cu pneumococ vor dezvolta şi o infecţie meningiană, ca şi cei care prezintă un teren imun deficitar (de exemplu, cu mielom multiplu). Semnele clinice sunt comune oricărei meningite purulente, fiind reprezentate de: febră, frisoane, cefalee, redoarea cefei, semne de iritaţie meningiană, pierderea conştienţei, paralizii de nervi cranieni. Lichidul cefalorahidian este tulbure, cu tentă verzuie, nivelul albuminorahiei este crescut, iar al glicorahiei este scăzut. Examenul pe frotiu evidenţiază diplococi Gram-pozitiv şi polimorfonucleare. După instituirea unui tratament adecvat, vindecarea se produce în 70% din cazuri, prognosticul fiind mai bun la copil decât la sugar sau adult. Recăderile sunt posibile, iar blocajele meningiene prin persistenţa lichidului purulent sunt în prezent sporadice.

Endocardita cu pneumococ este o complicaţie rară a pneumoniei sau meningitei. Tabloul clinic este cel al unei endocardite bacteriene acute cu febră remitentă, splenomegalie şi infecţie secundară pulmonară, meningiană, articulară, oculară şi a altor ţesuturi. Localizarea infecţiei este la nivelul valvelor aortice, ceea ce este obiectivat prin apariţia suflurilor intense şi decompensare cardiacă rapidă. Ruptura sau perforaţia inelului valvular sau aortei poate fi o complicaţie posibilă în evoluţia endocarditei cu pneumococ. Hemocultura se negativează sub tratament cu penicilină, dar leziunile valvulare cicatriceale se pot rezolva numai prin înlocuirea lor chirurgicală.

Peritonitele cu pneumococ sunt afecţiuni rare, reprezentând de fapt o consecinţă a bacteriemiei. Frecvenţa este mai crescută la persoanele tinere, de sex feminin, ca urmare a penetrării agentului patogen în peritoneu, de la nivelul vaginului sau trompelor. La copii, peritonita poate fi o complicaţie comună a sindromului nefrotic, având o incidenţă sub 2%. La adult, ea este asociată cirozei sau cancerului hepatic. Diagnosticul este precizat prin examenul lichidului de ascită, iar hemoculturile sunt frecvent pozitive.

Prevenţia

Măsurile generale sunt comune infecţiilor acute cu transmiterea agentului patogen pe cale respiratorie. Caracteristicile de frecvenţă şi gravitate a infecţiei cu *Str. Pneumoniae*, ca infecţie nosocomială, obligă la adoptarea măsurilor de protecţie în condiţiile spitalizării, mai ales a persoanelor care fac parte din categoriile cu risc de contaminare, în mod special în secţiile de terapie intensivă sau cele de nou-născuţi.

Prevenţia specială constă în administrarea orală a penicilinei, ceea ce poate reduce riscul infecţiilor cu pneumococ la copil sau la persoanele cu imunodeficienţe importante (63). Această atitudine este din ce în ce mai mult părăsită, ca urmare a creşterii prevalenţei tulpinilor rezistente la penicilină şi a obţinerii unor vaccinuri cu imunogenitate crescută (20). Recomandarea utilizării imunoglobulinelor în scop preventiv este justificată pentru evitarea infecţiilor pneumococice la copiii HIV-pozitivi sau adulţii cu afecţiuni maligne limfatice. Cu toate că administrarea acestor preparate, lunar, este costisitoare, rămâne singura cale de protecţie în caz de risc major, preparatul vaccinal nefiind eficient la aceste categorii de persoane (72).

Prevenţia specifică se realizează prin vaccinoprevenţie, singura metodă eficientă de protecţie a persoanelor cu risc pentru infecţiile grave cauzate de pneumococ. Apariţia, tot mai frecventă, a tulpinilor rezistente la penicilină a intensificat preocupările lui Austrian *et al.*, care au realizat, în 1977, un vaccin polizaharidic cu 12-18 şi apoi 23 din cele 42 serotipuri mai bine studiate (5). Utilizarea *vaccinului polivalent* care include 23 tulpini de pneumococ (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) şi care cuprinde serotipurile sau serogrupurile responsabile pentru 90% dintre infecţiile grave din diferite zone geografice ale lumii este din ce în ce mai frecventă. Eficacitatea globală a vaccinului în prevenirea pneumococcemiei este de 65-70% la persoanele imunocompetente, iar la adulţii de peste 55 de ani rata protecţiei depăşeşte 85%, cu o durată de peste 5 ani (48). Răspunsul imunitar postvaccinal este dependent de vârsta persoanei vaccinate, ca o consecinţă a nivelului de maturare a sistemului imunitar. Astfel, la copil, protecţia este asigurată numai prin stimularea creşterii titrului IgM. Recomandările CDC prevăd administrarea vaccinului la copiii peste 2 ani cu sindrom nefrotic şi la alte categorii de persoane cu risc: adulţi >65 ani, cei cu antecedente de boli cronice cardiovasculare, respiratorii, asplenism, boală Hodgkin, disglobulinemie, ciroză, dializă cronică, transplant renal şi alte condiţii asociate unei imunodepresii. Cazurile particulare vizează imunizarea cu cel puţin 15 zile înaintea unei splenectomii programate sau la începerea unei chimio- sau radioterapii. Asocierea dintre prevenţia cu penicilină retard şi vaccinare este recomandată în cazul celor cu splenectomie, drepanocitoză şi boală Hodgkin, cu revaccinare după 5 ani de la prima doză (24).

Vaccinul Pneumo 23 Mérieux, care conţine antigenele polizaharidice cel mai frecvent circulante, asigură un nivel al protecţiei post-vaccinale de 80%. Toleranţa preparatului este optimă şi prezintă un raport cost/ eficienţă favorabil. Respitalizările la pacienţii cu infecţii pneumococice primare sau secundare frecvente sunt reduse la 5-6% în intervalul de 5 ani de la vaccinare (56, 76). Preparatele anti-pneumococice capsulare, conjugate cu alte proteine (*Neisseria meningitidis*) sau cu toxine (difterică, tetanică), asigură o eficientă imunizare simultană pentru diverse categorii antigenice atât la copiii peste 18 luni, cât şi la adulţii care necesită o protecţie variată (32). Asocierea imunizării anti-pneumococ şi antigripă cu cele două

preparate administrate simultan permite reducerea semnificativă a riscului infecțiilor acute respiratorii mixte, bacteriene și virale, la persoanele cu afecțiuni cronice în general și cu antecedente de boli respiratorii în particular (48).

Infecțiile cu streptococi din grupul D

Streptococii din grupul D, după clasificarea Lancefield, cuprind enterococi și alte specii. Aceștia din urmă, identificați ca fiind diferiți de enterococi, sunt reprezentați de *Str. bovis* și *Str. equinus*. Genul *Enterococcus* include 12 specii, între care și specii noi de *Enterococcus solitarius, E. cecorum, E. columbae, E. saccharolyticus, E. dispar, E. sulfureus, E. seriolicida, E. flavescus*. Dintre enterococii cei mai frecvent izolați în clinică sunt *E. fecalis* și *E. faecium*. În ultimii ani se remarcă creșterea prevalenței tulpinilor circulante de *E. faecium* multirezistente, izolate de la cazurile cu infecție nosocomială. Într-o proporție mai redusă au fost evidențiați și alți enterococi, cum ar fi: *E. durans, E. avium, E. casseliflavus, E. gallinarum, E. raffinosus* și *E. hirae*. Enterococii sunt coci Gram-pozitiv, facultativ anaerobi, care se găsesc frecvent în mediu, datorită rezistenței lor în diverse condiții. Astfel, ei pot fi evidențiați în alimente, sol, apă sau pe orice suport în zone unde sunt prezente animale. Habitatul principal al acestor microorganisme este tractul gastrointestinal uman și al animalelor, unde se găsesc într-o proporție semnificativă în flora normală. Un număr redus de enterococi sunt izolați din secrețiile orofaringiene, vaginale și de la nivelul tegumentelor, în special cele din zona perineului. Deoarece fac parte din flora normală intestinală enterococii pot produce, în anumite condiții, infecții preponderent nosocomiale. *Sursele* principale de enterococi sunt reprezentate de pacienți sau/și personalul medical purtător de agent patogen care realizează transmiterea acestora prin mâinile sau instrumentarul contaminat. Mediul ambiental este și el contaminat, ca urmare a nerespectării condițiilor de igienă, enterococii fiind eliminați prin urină și materiile fecale. Inițial pacienții cu o rezistență crescută sau personalul medical sunt colonizați cu tulpini vehiculate în condițiile de spital, putând rămâne purtători luni sau chiar ani. Factorii de risc care favorizează producerea infecțiilor nosocomiale cu enterococi includ: colonizarea gastrointestinală, boli cronice debilitante, durată lungă de spitalizare, diferite manevre medicale și chirurgicale la nivelul tractului digestiv, insuficiență renală, neutropenie, imunodepresie la bolnavii cu transplant hepatic sau de măduvă, cateterism vascular sau urinar, internarea în secții de terapie intensivă. În SUA, infecțiile cu enterococi ocupă locul al doilea în cadrul patologiei nosocomiale. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de spital este indusă de terapia de lungă durată și în doze crescute cu preparate, cum ar fi vancomicine, cefalosporine, aminogloicozide. Enterococii produc frecvent *infecții ale căilor urinare* la persoanele cu anomalii ale aparatului renal, această patologie prezentând o prevalență de 2-5%. Frecvența infecțiilor poate crește în caz de recidive sau ca urmare a antibioticoterapiei prealabile și a manevrelor instrumentale. Enterococii sunt responsabili de producerea a 10% dintre *endocarditele bacteriene*. Totodată, generează riscul bacteriemiilor polimicrobiene (24-45% din cazuri de bacteriemie), ca urmare a contaminării nosocomiale, porțile de intrare fiind multiple: urinare, abdominale, biliare. Mortalitatea este crescută (34-46%) din pricina asocierii cu alte microorganisme, ceea ce amplifică virulența și ca urmare a terenului imunodeprimat pe care pot surveni infecțiile. Factorii care determină prognosticul rezervat al acestor bacteriemii sunt: vârsta >56 ani, contaminarea în mediul de spital cu o floră diversă, afecțiuni subadiacente severe, antibioticoterapia prealabilă, poarta de intrare abdominală. *Infecțiile sistemului nervos central* sunt posibile, fiind frecvent asociate cu boli cronice, cum ar fi: spina bifidă sau mielomeningocelul. Abcesele, peritonitele spontane la bolnavii cu ciroză, infecții *post-partum* sub forma clinică de endometrită pot fi semnalate ca patologie indusă de enterococi. *Sepsisul neonatal*, caracterizat prin febră, letargie, tulburări respiratorii, bacteriemie și/sau meningită, este posibil în cazul unor epidemii nosocomiale cu *E. faecium* și *E. faecalis*, mai ales la prematuri sau copii cu greutate mică la naștere. Un risc crescut prezintă nou-născuții cateterizați venos sau care sunt alimentați pe sonde nazogastrice. *Infecțiile tractului respirator* constituie excepții, spre deosebire de situația în care sunt implicați alți streptococi. Pneumonia cu enterococi este o afecțiune gravă și apare mai ales la bolnavii cu un status imunitar deficitar. În asociere cu alți agenți patogeni, enterococii se izolează de la nivelul leziunilor *tegumentelor și țesuturilor moi*, mai ales în ulcerele de decubit, în infecțiile diabeticilor etc. La bolnavii cu arsuri, care primesc xenogrefe porcine, se poate dezvolta această patologie dacă țesutul grefat era anterior contaminat. Pe terenul deficitar al diabeticilor există condiții pentru grefarea infecției cu enterococi sub formă de osteomielită sau endoftalmită în urma efectuării intervenției de vitrectomie.

Streptococus bovis a fost încadrat în grupa D, ca urmare a reacțiilor acestuia cu anti-serurile grupei și a altor asemănări cu enterococii. Acesta este frecvent izolat în culturile din produsele tractului urinar și poate determina, în rare cazuri, meningită sau sepsis neonatal, dar cele mai importante infecții sunt bacteriemiile și endocarditele. Poarta de intrare a acestui streptococ este tractul gastrointestinal, de unde poate crea condiții pentru producerea bacteriemiei, ca urmare a manevrelor la nivelul căilor biliare, urinare sau dentare. În bacteriemiile și endocarditele cu *Str. bovis* se asociază frecvent leziunile maligne ale colonului.

Leuconostoc spp este un coc Gram-pozitiv sau cocobacil care, morfologic, poate fi confundat cu streptococul. Nu a fost clar determinată patogenitatea pentru organismul uman, fiind prezent în produsele vegetale, lactate și vin.

Ocazional a fost izolat din materiile fecale la om, dar nu există date suficiente care să certifice colonizarea sau riscul infecției umane. Leuconostocul a fost izolat de pe tuburile de gastrostomie, în absența infecției, și este presupusă implicarea lui în bacteriemii, meningite (neonatale), abcese dentare sau infecții ale țesuturilor orale. Este rezistent la vancomicină și prezintă rezistență încrucișată la teicoplamin, dar este sensibil la penicilină, ampicilină, clindamicină, minociclină, eritromicină, tobramicină și gentamicină. Au fost descrise tulpini rezistente la sulfonamide, trimetoprim, acid fusidic și fosfomicină.

Infecțiile cu streptococi din grupul B

Streptococii aparținând grupului B au cauzat frecvent infecții la animale, fiind identificați în etiologia mastitelor la vaci. Din aceste considerente, specia a fost denumită *Str. agalactiae*. Infecțiile umane au fost raportate, pentru prima dată, în 1935, de către Fry care a descris trei cazuri de sepsis puerperal. Lancefield și Hare au identificat, ulterior, acest microorganism în secrețiile vaginale, provenind de la femeile asimptomatice în *post-partum*. După 1960, infecțiile cu streptococ grup B au fost frecvent menționate, iar în deceniul șapte, acest patogen a dominat etiologia septicemiilor și meningitelor la nou-născuți și copiii de mai puțin de 3 luni. În ultimii ani, streptococul hemolitic grup B (SHB) a fost implicat atât în creșterea mortalității la parturiente, cât și la alte categorii de adulți în afara gravidității. Astfel, studiile raportează că jumătate dintre pacienții cu infecții invazive cu SHB sunt din grupa de vârstă de 18 ani și peste, iar incidența bolii este crescută la adulții de >60 de ani. Introducerea antibioprevenției *intra-partum* pentru reducerea riscului de infecție cu SHB a diminuat considerabil incidența bolii la nou-născuții care anterior au fost cel mai frecvent afectați (de la 1-3 la <1 cazuri/1000 nou-născuți vii). În *post-partum*, 15-25% dintre afecțiunile febrile sunt datorate SHB, iar în lume anual se apreciază existența unui număr de 50.000 cazuri de bacteriemii (59). Sepsisul puerperal, la populația cu risc, ca urmare a prevalenței crescute a stării de portaj, prezintă o rată de atac de 2 la 1000 de nașteri. În afara gravidității, riscul pentru infecția cu SHB este determinat de prezența în antecedente a diabetului, a bolilor cronice hepatice, infecției cu HIV, afecțiunilor maligne, situație în care anual în SUA se înregistrează 4,4 cazuri/100.000 loc. (50% din total infecții cu SHB). Circulația tulpinilor de SHB a suferit modificări în ultimele decenii astfel că, dacă tulpinile serotip III erau izolate în anii 1970, 1980, în 90% din cazurile de infecție la vârste mici, după 1990 acestea au fost raportate în patologia adultului. La nou-născut, aproximativ 30% din cazuri au fost produse de tulpinile serotip III și 15% , stereotip V. Serotipurile IV, VI, VII și cele nontipabile au fost rar asociate cu infecțiile invazive, iar în Japonia, serotipul VI și VIII au determinat frecvent infecția la gravide.

Agentul patogen

Agenții patogeni ai speciei de *Str. agalactiae* sunt în mod obișnuit, dar nu totdeauna β-hemolitici. Lancefield definește două structuri antigenice carbohidrate de perete, respectiv *grupul B*, specific, sau *C*, comune tuturor tulpinilor, și *tipul specific* sau substanța S care diferențiază subtipurile I, II și III. Ulterior sunt raportate diferențe ale serotipurilor I care sunt denumite, în 1970, subtipurile Ia, Ib și Ic. Aceste tulpini posedă o capsulă antigenică polizaharidică, iar unele – o proteină de suprafață C. Clasificarea SHB a fost revizuită după antigenele specifice polizaharidice capsulare în proteinele de suprafață. În ultimii ani au fost descrise două tipuri distincte de proteine C, respectiv α și β-proteine. Alte structuri proteice au fost definite R, X și Rib la unele tulpini, dar rolul lor biologic nu este bine definit. Tipurile IV, V, VI, VII și VIII prezintă caracteristici structurale particulare după polizaharidele capsulare sau proteinele de înveliș și fiecare dezvoltă un răspuns imunitar specific.

Tulpinile de SHB cu origine umană, care sunt diferite biologic de cele bovine, colonizează organele genitale feminine, faringele și rectul. La femei, începând cu perioada pubertății, frecvența portajului vaginal asimptomatic este estimat la 6-25% dintre cazuri, direct dependent de tehnicile bacteriologice utilizate, nivelul socioeconomic al persoanelor și zona geografică de reședință a acestora. Prevalența colonizării faringiene cu SHB este redusă (5%), cu excepția bărbaților homosexuali, la care poate atinge valori de 20%. Streptococii din grupul B sunt sensibili la penicilină, dar într-o proporție mai redusă decât cei din grupul A. Prezintă sensibilitate la eritromicină, iar la tetraciclină dobândesc rapid rezistență.

Procesul epidemiologic

Sursele principale de SHB le reprezintă bolnavii și în special purtătorii.

Transmiterea la nou-născut se realizează precoce, vertical, în timpul travaliului, și este favorizată de: stările de imunodeficiență ale gravidei, ruperea prematură a membranelor cu aspirația lichidului amniotic contaminant, travaliu prelungit, prematuritate. Nou-născutul va dezvolta, într-un interval scurt de timp, o infecție streptococică gravă (septicemie sau pneumonie precoce). Contaminarea ulterioară, orizontală, poate fi nosocomială, ocazională, atât de la mamă, cât și de la personalul medical. Infecția comunitară de acest tip este mai puțin frecventă. Manifestările clinice în cazul contaminării tardive, la câteva săptămâni de la naștere, prezintă tabloul clinic de meningită streptococică.

Receptivitatea pentru infecția verticală sau orizontală este crescută la nou-născut, față de serotipul III al SHB care determină o patologie invazivă. Nivelul imunoglobulinelor G materne este cu atât mai scăzut cu cât nașterea se produce prematur. O concentrație scăzută de anticorpi față de polizaharidele capsulare Ia, Ib și II,

în momentul travaliului, determină creşterea receptivităţii nou-născutului pentru aceste serotipuri. Anticorpii faţă de polizaharidele specifice grupului B nu au valoare protectivă. Există şi alţi factori care cresc receptivitatea organismului la infecţia cu SHB, aceştia fiind dependenţi de capacitatea de apărare a organismului gazdă şi de caracteristicile de virulenţă ale bacteriei.

Semne clinice de recunoaştere

Cele mai frecvente manifestări clinice descrise sunt septicemia neonatală şi meningita *la sugar*. *Forma precoce* apare în primele ore sau maximum 7 zile de la naştere şi se caracterizează prin fenomene pulmonare, cu tulburări importante ale ritmului respirator sau septicemie cu evoluţie gravă, fulminantă în 50-70% din cazuri. *Forma tardivă* apare după săptămâni sau la 3 luni de la naştere, manifestându-se ca o meningită care poate evolua spre deces sau poate fi urmată de sechele grave (surditate, orbire, retard mintal, epilepsie) (25). În unele situaţii, infecţia tardivă cu SHB poate prezenta tabloul clinic de otită, artrită septică sau conjunctivită (90). *La adult*, SHB produce infecţii, mai ales în cazul organismelor debilitate, cum ar fi: perioada de graviditate, diabet, afecţiuni maligne sau alte boli cronice grave. Cele mai frecvente forme clinice la adult sunt cele de infecţie urinară, infecţii supurative ale ţesuturilor moi, bacteriemii, endocardită, artrită infecţioasă, pneumopatie, pleurezie purulentă, meningită şi peritonită. Deşi colonizează faringele, sunt rare cazurile de angină determinate de infecţia cu SHB.

Prevenţia

Prevenţia generală se realizează prin măsuri comune cu cele precizate pentru infecţiile nosocomiale la nou-născut şi sugar, deoarece majoritatea cazurilor la aceste categorii de vârstă sunt produse în contextul spitalizării. Pentru reducerea transmiterii orizontale, regulile de igienizare şi protecţie a sugarilor sau a persoanelor adulte cu risc de infecţie cu SHB permit întreruperea procesului de epidemizare a acestor infecţii.

Prevenţia specială este cea mai eficientă în infecţiile cu SHB, atunci când antibioticul este administrat *ante-partum* şi *intra-partum* la femeile purtătoare de agent patogen. Această prevenţie, pe tot timpul sarcinii, ar duce la „sterilizarea" stării de portaj şi reducerea riscului de infecţie neonatală, în 70% dintre cazuri. Alte recomandări precizează utilitatea administrării de ampicilină sau penicilină G, pe cale intravenoasă, în momentul travaliului (28). În 1992, American College of Obstetricians and Gynecologists şi American Academy of Pediatrics au publicat recomandările privind prevenţia *intra-partum* a infecţiilor cu SHB (73, 77). Astfel, aplicarea antibioticoprevenţiei se va efectua numai după selecţionarea parturientelor în funcţie de riscul pe care îl prezintă prin efectuarea examenelor bacteriologice vaginale şi rectale, în săptămânile 35-37 de sarcină (86, 88). Femeile cu bacterieurie pe durata gravidităţii vor avea un risc crescut pentru contaminarea copilului în timpul travaliului şi deci vor fi selectate pentru aplicarea măsurilor prevenţionale. Alţi factori de risc depistaţi în cadrul evaluării *ante-partum* sunt: ruperea prematură de membrane (înainte de 37 săptămâni de sarcină), febră în timpul gravidităţii (≥38°C). Regimul antibioticoprevenţiei *intra-partum* prevede administrarea penicilinei G intravenos (5 milioane UI iniţial; 2,5 milioane UI la fiecare 4 ore în timpul travaliului) sau, ca alternativă, ampicilină (2 g iniţial; 1 g la fiecare 4 ore) (55). Se preferă administrarea penicilinei, iar în cazul alergiei se recomandă clindamicină (900 mg i.v. la fiecare 8 ore în timpul travaliului) sau cefalosporine de generaţia I (cefazolin 2 g iniţial). Administrarea penicilinei G la nou-născut după naştere este recomandată după o evaluare a riscurilor în funcţie de starea copilului şi schema de antibioticoprevenţie aplicată mamei în timpul travaliului.

Prevenţia specifică prin utilizarea unui preparat vaccinal este justificată de riscul infecţiilor invazive la copil şi titrul redus al anticorpilor materni faţă de tipurile antigenice specifice polizaharidelor capsulare de SHB. Vaccinurile purificate, care conţin componentele capsulare polizaharidice pentru tipul Ia, II şi III, au prezentat o imunogenitate de 100% la voluntarii vaccinaţi care prezentau anticorpi specifici preexistenţi şi de 40-85% la cei anterior neimunizaţi. În prezent, se urmăreşte evaluarea eficienţei administrării vaccinurilor multivalente anti-SHB conjugate cu anatoxină antitetanos, care ar constitui o metodă mai simplă, puţin costisitoare şi durabilă faţă de antibioticoprevenţia *ante-partum/intra-partum* care prezintă riscul inducerii rezistenţei tulpinilor de SHB la penicilină.

Infecţiile cu streptococi din grupurile C şi G

Streptococii din grupurile C şi G fac parte din flora umană normală şi pot induce producerea infecţiilor acute ale căilor respiratorii superioare, anginei şi, în particular, afecţiuni după ingestia de produse alimentare contaminate. Tulpinile celor două serogrupuri secretă o streptolizină O, iar infecţiile faringiene vor fi însoţite de creşterea nivelului titrului ASLO. Epidemiile cauzate de streptococii din grupul C au avut, în majoritatea cazurilor, drept cale de transmitere laptele insuficient pasteurizat sau derivate obţinute din lapte, neprelucrate termic. Manifestările clinice s-au tradus prin asocierea anginei cu adenopatie cervicală şi extinderea infecţiei în planurile profunde. Cel mai frecvent s-a remarcat instalarea glomerulonefritelor, ca o complicaţie poststreptococică. Septicemiile cu streptococii din grupul G apar ca urmare a pătrunderii agentului patogen printr-o poartă de intrare cutanată, cum ar fi celulita, ulcerele cutanate de decubit, obstrucţii limfatice cronice sau o circulaţie venoasă deficitară în contextul unor factori favorizanţi. Aceşti pacienţi prezintă un teren

particular determinat de consumul cronic de droguri, alcool sau ca urmare a unei neoplazii. Asemenea septicemii cu streptococii grup G pot genera complicații grave, cu evoluție spre deces, cum ar fi meningita, endocardita, artrita septică.

Infecții cu streptococi viridans și alte grupuri

Streptococii viridans sunt prezenți la nivelul orofaringelui și tractului gastrointestinal al gazdelor umane. Pot induce cel mai frecvent endocardite bacteriene subacute la nivelul valvelor native (41). În cadrul clasificării acestor agenți microbieni se situează diverse specii bacteriene. Chiar dacă această grupă de streptococi nu este considerată a prezenta o virulență crescută, totuși, *Str. millieri* poate provoca infecții grave, cum ar fi abcesele hepatice, cerebrale, peritonitele și pleureziile purulente. În cazul endocarditelor, ele se pot complica cu metastaze septice de gravitate crescută. Toate speciile de streptococi viridans sunt sensibile la penicilină.

Streptococii aparținând altor grupuri (cum ar fi cei din *grupul F*) au fost izolați fie la nivelul unor valve infectate din leziunile țesuturilor moi, fie la nivelurile abceselor viscerale. Aceste infecții pot fi interpretate ca „oportuniste" și urmează unei intervenții chirurgicale sau coexistă cu o patologie malignă. *Streptococii din grupul F* sunt asociați abceselor sau bacteriemiilor, iar cei din *grupul R* au fost izolați de la cazurile cu meningită sau septicemie. În mod particular, *streptococii din grupul R* sunt patogeni și pentru unele animale (porcine), astfel încât omul se poate contamina în urma contactului cu animalul bolnav.

Streptococii anaerobi se întâlnesc frecvent la nivelul cavității orale, intestinului și vaginului. Ei sunt asociați, cel mai frecvent, altor microorganisme aerobe sau anaerobe la nivelul abceselor (12). În zona capului și gâtului, streptococii anaerobi pot provoca sinuzite, abcese cerebrale, abcese dentare, infecții ale spațiilor latero- și retrofaringiene, cât și angina Ludwig (30). La nivelul toracelui, ei determină abcese pulmonare și pleurezii purulente (vezi capitolul „Gangrena gazoasă și alte infecții cu anaerobi").

Streptococii din grupul variantei nutriționale au fost ocazional izolați din sângele pacienților cu endocardită. Aceștia fac parte dintre streptococii viridans, deoarece induc infecții asemănătoare cu aceștia. Au fost clasificați pe baza secvențelor ARN în genul *Abiatrophia*, cu două specii: *A. defectivus* și *A. adjacens* (35). *Streptococcus iniae* este un microorganism recent recunoscut în patologia umană, β-hemolitic, care nu se aseamănă cu nici un component al grupurilor Lancefield. Pentru prima dată a fost raportat în 1976, ca fiind responsabil de producerea abceselor cutanate la delfini. *Str. shiloi* este implicat în etiologia meningoencefalitelor la păstrăvi și se aseamănă biochimic și genetic cu *Str. iniae*. Până în prezent a fost confirmată implicarea acestui streptococ în infecțiile invazive ale bacteriemiei, pe care o produc, secundar, leziunile de celulită de la nivelul mâinilor. Se presupune că sursa de agent patogen este o specie de pește „tilapia", care poate produce leziuni cutanate la cei ce îi manipulează (61, 83).

Stomatococcus și Pediococcus. Stomatococcus mucilaginosus este un coc Gram-pozitiv aerob care provoacă infecții la nivelul cavității orale, tegumente și sistemul nervos central sau sepsisul în relație cu prezența unui cateter intravenos. *Pediococcus* spp este un coc Gram-pozitiv aerob care determină infecții nosocomiale, fiind adesea rezistent la vancomicină (54).

Streptococcus intermedius formează un grup care include specii distincte de streptococi: *Str. intermedius, Str. constellatus* și *Str. Anginosus*, asociate diferitelor forme clinice de infecție, și prezintă zone variate de habitat (1). Ei pot determina în cultură de agar-sânge hemoliză β, α sau γl și induc un miros caracteristic caramel-like. Membrii acestui grup au formă sferică sau ovoidală și formează în medii speciale colonii în lanțuri sau perechi. După clasificarea lui Whiley *et al.* (1), tulpinile de *Str. intermedius*, care reprezintă 93% din grup, nu sunt β-hemolitice, spre deosebite de *Str. constellatus* (38%) și *Str. anginosus* (12%), care realizează hemoliză-β. Tulpinile de *Str. constellatus* și *Str. anginosus* reacționează cu anticorpii grupurilor serologice F Lancefield. Numeroase teste biochimice și imunenzimatice permit, în prezent, identificarea tulpinilor din grupul *Streptococcus intermedius*, care se regăsesc la nivelul cavității orale, fiind considerate ca făcând parte din flora comensală. Pot fi izolate din placa dentară, de la nivel gingival și canalele radiculare. Sunt prezente în nazofaringe și în tractul gastrointestinal. *Str. intermedius* se găsește mai frecvent în placa dentară, iar *Str. anginosus*, la nivel intestinal sau vaginal. Deoarece *Str. intermedius* se dezvoltă în mediu acid, poate genera infecții mixte cu alte microorganisme (*Eikenella corrodeus* și anaerobi) de la nivelul cavității orale. Astfel, prima descriere a agentului patogen a fost realizată de Guthof, prin izolarea streptococilor acestui grup din abcesele dentare (1). Ca urmare a manevrelor la acest nivel, prin extracții sau traumatisme, se pot produce bacteriemii și abcese metastatice secundare. Totodată, streptococii grupului *intermedius* generează și alte infecții orale, maxilo-faciale, cum ar fi pansinuzite, urmate de bacteriemie și fasceite cu evoluție fulminantă, la nivelul extremității cefalice și gâtului. *Bacteriemia* cu *Str. intermedius* este consecutivă unor focare de infecție sau abcese la nivelul diverselor organe, fiind implicat inclusiv tractul gastrointestinal. Cele mai frecvente cazuri de bacteriemie sunt nosocomiale, atât în secțiile de nou-născuți, cât și în cele de pediatrie și oncologie pediatrică. În unitățile de terapie intensivă, *Str. intermemdius* și *Str. constellatus* sunt izolați de la cazurile cu sindrom de detresă respiratorie și de șoc toxico-septic, care apare frecvent la neutropenici. Bacteriemia cu *Str. intermedius* poate genera și *endocardită*, agenții patogeni ai acestui grup fiind izolați în 3-15% dintre infecțiile endocardice streptococice. Complicațiile cardiace constau în producerea de abcese miocardice sau metastazice. Într-o proporție de 50-80%, *abcesele*

cerebrale pot fi cauzate de aceste infecţii ca urmare a asocierii unor factori predispozanţi, cum ar fi: malformaţiile congenitale de cord, sinuzite, otite medii, boli hepatice şi traumatisme craniene. În rare cazuri, streptococii din grupul *intermedius* produc meningite, acestea fiind consecutive unor traumatisme sau infecţii purulente în alte zone. Este posibilă implicarea acestor streptococi şi în spondilodiscite, abcese epidurale, empiem subdural. Chiar dacă sunt comensali ai tractului gastrointestinal, ei pot cauza şi infecţii în cavitatea abdominală, cum ar fi *abcese hepatice*, *subsplenice*, *apendicite*, *colangeite*, ca urmare a unor intervenţii sau manopere la acest nivel. Acest fapt subliniază importanţa antibioticopreventiei, mai ales în chirurgia abdominală, cu preparate care prezintă un spectru în care să se încadreze şi microorganismele din grupul *Str. intermedius*. *Pneumonia* cauzată de *Str. intermedius* poate să se complice cu abcese pulmonare şi empiem pleural, dezvoltate frecvent în cadrul unei infecţii mixte.

Factorii predispozanţi pentru această patologie sunt reprezentaţi de: sexul masculin, pneumonii în antecedente, alcoolism şi cancer. Evoluţia este gravă, fiind posibilă producerea de mediastinite. În infecţiile tractului respirator, cel mai frecvent izolat a fost *Str. constellatus*. Alte afecţiuni provocate de streptococii acestui grup sunt: osteomielite, artrite septice, abcese subcutanate şi celulite. Tulpinile de *Str. intermedius* răspund la tratamentul cu penicilină G şi cefalosporine, iar în caz de alergie, la β-lactamine este posibilă administrarea vancomicinei şi clindamicinei. Noi preparate, ca levofloxacin, sparfloxacin, trovafloxin şi quinupristindalfopristin, asociate tehnicilor chirurgicale, pot avea efect favorabil în rezolvarea acestor cazuri.

Bibliografie

1. Antony S.J., Stratton C.W.: *Streptococcus intermedius*. În: *Principles and practice of infectious disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2183-21-87.
2. Arsenescu C.: Reumatismul articular acut. În: *Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore*; sub red.: Georgescu G.I.M., Arsenescu C., Ed. Polirom, Iaşi, 2001, 25-34.
3. Auckenthaler R.: Microbiologie des infections des voies respiratoires supérieures; *Med. Hyg.*, 1992, 50, 560-562.
4. Auget I.M., Vaillant V., Goulet V.: Invasive Streptococcal Disease in France: 1987-1993; vol. rez. *XIII[th] Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases*; France, Paris, sept. 16-20, 1996.
5. Austrian R.: Prevention of pneumococcal infection by immunization with capsular polysacharides of *Str. pneumoniae*: current status of polyvalent vaccines; *J. Infect. Dis.*, 1977, 136, S38-S42.
6. Aramă V.: Infecţiile streptococice. În: *Boli infecţioase*, Curs universitar, vol. II, sub red. M. Chiotan, Ed. Shik, 1999.
7. Bisno A.L., Van De Rijn I.: Classification of streptococci. În: *Principles and practice of infectious disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2100-2101.
8. Bisno A.L., Stevens D.L.: *Streptococcus pyogenes*. În: *Principles and practice of infectious disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2101-2117.
9. Bisno A.L.: Nonsuppurative poststreptococcal sequelae: rheumatic fever and glomerulonephritis. În: *Principles and practice of infectious disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2117-2128.
10. Bocşan I.S.: Infecţiile streptococice. În: *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*; sub red. I.S. Bocşan, Ed. Med. Univ. „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 1999, 335-345.
11. Bricout F.: Angines; *Conc. Méd.*, 2000, 122, 1, 51-59.
12. Bruckner D.A., Colonna P.: Nomenclature for anaerobic and facultative bacteria; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25, 1-10.
13. Carbon C.: Depistage rapide du streptocoque hemolytique du group A; *Conc. Méd.*, 1998, 120, 12, 895-901.
14. Cohen R., Estrangin E., Lecompte M.D. *et al.*: Epidémiologie des angines bactériennes en pratique pédiatrique de ville; *Preses. Méd.*, 1994, 23, 38, 1753-1757.
15. Collis W.R.F.: Acute rheumatic fever and haemolytic streptococci; *Lancet*, 1991, 1, 1341-1345.
16. Colman G., Tanna A., Efstration A.: The sortypes of *Streptococcus pyogenes* present in Britain during 1980-1990 and their association with disease; *J. Med. Microb.*, 1993, 39, 3, 165-178.
17. Dajani A.S., Ayoub E., Bierman F.Z. *et al.*: Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992; *Circulation*, 1993, 87, 302-307.
18. Dale J.B.: Group A streptococcal vaccines; *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 1999, 13, 227-243.
19. Davies H., Schwartz B.: Invasive group A streptococcal infectious in children; *Pediatric Infectious*, 1999, 129-145.
20. Di Fabio J.L., Houma A.: Pan American Health Organization Epidemiologic Surveillance Network for *Str. pneumoniae*; *Microbiol. Drug. Resis*, 1997, 3, 131-133.
21. Doit C.: Epidémiologie moléculaire des souches de *Str. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline, responsables des méningites chez l'enfant en France; *Eurobiol.*, 1995, XXIW, 220, 5-13.
22. Dorobăţ O., Bidan T.: Rezistenţa la antibiotice a tulpinilor de *Str. pneumoniae* izolate într-un spital de boli infecţioase, în 1997-1999; *Bact. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 2000, 1/2, 29-39.
23. Durack D.T.: Prophylaxis of infective endocarditis. În: *Principles and practice of infectious disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 917-925.
24. Fedson D.S., Musher D.M., Eskola J.: Pneumococcal vaccine. În: *Vaccines*; Plotkin S.A., Orenstein W.A. (coord.), ediţia a III-a, Piladelphia: W.B. Saunders, 1999, 553-609.
25. Fernandez M., Hickman M.E.: Antimicrobial susceptibilities of group B streptococci izolated between 1992 and 1996 from patients with bacteriemia or meningitis; *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1998, 42, 1517-1519.
26. Geslin P., Frémaux A., Sissia G.: Infections à pneumocoque, aspects épidémiologiques en 1992; *Méd. Mal. Infect.*, 1992, 22, HS, 66-71.

27. Ghaffar F., Friedland I.R.: Dynamics of nasopharyngeal colonisation by *Str. pneumoniae*; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999, 18, 638-646.
28. Hager W.D., Schuchat A. *et al.*: Prevention of perinatal group B streptococcal infection: adressing current controversies; *Obst. Gynecol.*, 2000, 96, 141-145.
29. Hardie J.M., Whiley R.A.: Classification and overview of the genera *Streptococcus* and *Enterococcus*; *Soc. Appl. Bacteriol. Symp. Ser.*, 1997, 83, 1S-11S.
30. Higaki S., Kitagawa T.: Characterization of *Peptostreptococcus* species in skin infectious; *J. Internat. Med. Resech.*, 2000, 28, 3, 143-147.
31. Hofmann J., Cetron M.S., Farley M.M. *et al.*: The prevalence of drug-resistant *Str. pneumoniae* in Atlânta; *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 481-486.
32. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*, Ed. Polirom, Iaşi, 1995.
33. Ivan A., Azoicăi D., Grigorescu R.: Infecţiile cu streptococ beta-hemolitic grup A. În: *Epidemiologie generală şi specială*; Ed. Polirom Iaşi, 1996, 43-48.
34. Johnson A.P., Speller D.C.E., George R.C. *et al.*: Prevalence of antibiotic resistance and serotypes in pneumococci in England and Wales: results of observational surveys in 1990 and 1995; *BMJ*, 1996, 312, 1454-1456.
35. Johnson C.C., Tunkel A.R.: Viridans streptococci and group C and G streptococci. În: *Principles and practice of infectious disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2167-2183.
36. Kaplan E.L.: Clinical guidelines for group A streptococcal throat infectious; *Lancet*, 1997, 350, 899-900.
37. Kechrid A.: Septicaemia caused by betahaemolytic group A, B, C, G; *Press. Med.*, 1993, 22, 19, 896-902.
38. Kernbaum S.: Traitement d'un érysipèle récidivant; *Conc. Méd.*, 1989, 111, 33, 2889-2893.
39. Kumar R.: La lutte contre les cardiopathies rhumatismales dans les pays en dévelopement; *Pro. Mond. Sant.*, 1995, 16, 1, 50-54.
40. Lachassinne E.: Angines à streptocoque A et échec thérapeutique; *Lettre Infect.*, 2000, XV, 10, 455-468.
41. Larsen T., Fiehn N.E.: Current status of taxonomic groups of oral streptococci in endocarditis; *Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1999, 5, 2, 73-77.
42. Lecocq D.: *Streptoccus pyogeness*; *Lettre Infect.*, 1999, XIV, 10, 466-469.
43. Lovgren M., Spika J.S.: Invasive *Str. pneumoniae* infectious: serotype distribution and antimicrobial resistance in Canada, 1992-1995; *CMAJ*, 1998, 158, 327-331.
44. Lovgren M., Talbot J.A.: Antimicrobial resistant *Str. pneumoniae*; *Can. J. Infect. Dis.*, 1999, 10, 27A-29A.
45. Macris M., Hartman N., Murray B. *et al.*: Studies of the continuing susceptibility to penicillin of group A streptococcal strains isolated over a period spanning eight decades; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1998, 17, 377-381.
46. Măgureanu E., Busuioc C.: *Ghid de epidemiologie practică*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1985.
47. Mori K.: Elevated IgG titer against the C region of streptococcal M protein and its immunodeterminants in patients with poststreptococcal acute glomerulonephritis; *J. Pediatr.*, 1997, 131, 2, 293-299.
48. Musher D.M.: Pneumococcal infections. În: *Principles of internal medecine*, ediţia a XV-a, International Ed., 2001, 882-889.
49. Musher D.M.: *Streptococcus pneumoniae*. În: *Principles and practice of infectious disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2128-2147.
50. Neuville S.: Infections dues à *Streptococcus pneumoniae*; *Lettre Infect.*, 2000, XV, 10, 463-465.
51. Pilly E.: Syndromes post-streptococciques. În: APPIT, *Maladies infectieuses*, E. Pilly (coord.), Montmorency, 2M2 Ed., 1999, 255-258.
52. Pilly E.: *Infections à pneumocoques*. În: APPIT, *Maladies infectieuses*, E. Pilly (coord.), Montmorency, 2M2 Ed, 1999, 258-260.
53. Roth F., Burkart Th.: A new multiantigen immunoassay for the quantification of IgG antibodies to capsular polysaccharides of *Str. pneumoniae; J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 2, 526-529.
54. Sarma P.S., Mohanty S.: *Pediococcus acidilactici* pneumonitis and bacteremia in a pregnant woman; *J. Clin. Microbiol*, 1998, 36, 2392-2393.
55. Schrag S.J., Zywicki S.: Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis; *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 15-20.
56. Tengs T.O., Adams M.E., Pliskin J.S. *et al.*: Five-hundred bife saving interventions and their cost-effectiveness; *Risk Analysis*, 1995, 15, 369-390.
57. Voiculescu M.Gh.: Bolile streptococice. În: *Boli infecţioase*; vol. I, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 7-40.
58. Voiculescu C., Avramescu C.: Semnificaţia imunofenotipării limfocitare în monitorizarea clinică şi terapeutică a reumatismului articular acut la copiii de vârstă şcolară; *Bact. Virus. Parazitol. Epidemiol.*, 1997, 4, 229-237.
59. Yancey M.K., Duff P., Clark P. *et al.*: Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization; *Obstet. Gynecol.*, 1994, 84, 816-819.
60. Weiss K., Laverdière M.: Group A streptococcus carriage among dose contacts of patients with invasive infection; *Am. J. Epidemiol.*, 1999, 149, 9, 863-869.
61. Weistein M.R., Litt M., Kert D.A.. *et al.*: Invasive infections due to a fish pathogen *Streptococcus iniae*; *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 589-594.
62. Wessels M.R.: Streptococcal and enterococcal infections. În: *Principles of internal medecine*, ediţia a XV-a, International Ed., 2001, 901-908.
63. Wong W.Y., Overturf G.D., Powars D.R.: Infection caused by *Str. pneumoniae* in children with sickle cell disease. Epidemiology, immunologic mechanisms prophylaxis and vaccination; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 1124-1136.

64. Woolfson A., Huebner R.: Nasopharyngeal carriage of community-acquired antibiotic resistant *Str. pneumoniae* in a Zambian paediatric population; *Bull.WHO*, 1997, 75, 5, 453-463.
65. *** *Ordinul M.S. 181/13.IV.1978 pentru stabilirea acţiunilor şi atribuţiilor unităţilor sanitare în prevenirea şi combaterea infecţiilor streptococice*; Bul. MS 4/1978, anexa 1, 3-20.
66. *** Résurgence du rhumatisme articulaire aigu dans une région des Etats Unis; *Conc. Méd.*, 1987, 10, 43-45.
67. *** Utilisation d'antigènes de synthèse pour le diagnostic des maladies infectieuses; *Ser. Rap. Tech.*, OMS, 1989, 784, 62-67.
68. *** La prévention dès le jeune âge des maladies cardiovasculaire de l'adulte: il est temps d'agir; *Ser. Rap. Tech.*, OMS, 1990, 45-48, 11-101, 105-106.
69. *** Recherche de consensus. Le traitement des angines aiguës et la prévention de leurs complications; Conférence organisée par l'Association pour la Formation Continue en Pathologie Infectieuse; *Méd. Mal. Infect.*, 1991, 21, 277-284.
70. *** Prophylaxie par la pénicilline et cardite rhumatismale; Raport relatif à des médicaments déterminés; *Bull. OMS*, 1991, 5, 3, 111-112.
71. *** Pénicilline, allergie et cardiopathie rhumatismale; Raport relatif à des médicaments déterminés; *Bull. OMS*, 1991, 5, 4, 169-170.
72. *** The National Institute of Child Health and Human Development intravenous Immunoglobulin Study Group. intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic HIV infection; *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 73-80.
73. *** American College of Obstetricians and Gynecologists. Group B streptococcal infections in pregnancy; *ACOG Tech. Bull.*, 1992, 170, 1-5.
74. *** Restricted association between biotypes and serotypes within Group A Streptococci; *J. Clin. Microb.*, 1994, 32, 5, 1312-1316.
75. *** *Evoluţia principalelor boli transmisibile şi unele aspecte ale activităţii antiepidemice în anul 1993*; Seria Sinteze, IISPCM, Bucureşti, 1994.
76. *** *Pasteur Mérieux Connaught. Data on file*, 1995.
77. *** CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease; *MMWR*, 1996, 45, 1-24.
78. *** Comment faire le diagnostic d'un rhumatisme post-streptococcique de l'adulte et quel est son traitement?; *Conc. Méd.*, 1997, 119, 4, 221-224.
79. *** Penicllin-resistant *Str. pneumoniae* in Ontario, 1987-1995; *CCDR*, 1997, 23-29, 65-70.
80. *** CDC. Prevention of pneumococcal disease. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); *MMWR*, 1997, 46, RR-8, 1-24.
81. *** Surveillance for penicllin-nonsusceptible *Str. pneumoniae*; New York City; *MMWR*, 1997, 46, 14, 297-299.
82. *** Toxic Shock Syndrome – US; *MMWR*, 1997, 46, 22, 492-496.
83. *** Strain characteristics of *Str. Iniae* izolated from Tilapia species in Vancouver; *CCDR*, 1998, 22-24, 181-182.
84. *** WHO – *Model Prescribing Information. Drugs used in the treatment of streptocccal pharyngitis and prevention of rheumatic fever. WHO/EDM/PAR/99.1*; Geneva, 1999.
85. *** Nosocomial group A streptococcal infectious associated with asymptomatic helath-care workers; *MMWR*, 1999, 48, 8, 1623-1660.
86. *** Laboratory practices for prenatal group B streptocccal screening and reporting; *MMWR*, 1999, 48, 20, 426-428.
87. *** Geographic variation in penicillin resistance in *Str. pneumoniae* – selected sites, US, 1997; *MMWR*, 1999, 48, 30, 656-661.
88. *** Hospital based policies for prevention of perinatal group B streptococcal disease US, 1999; *MMWR*, 2000, 49, 41, 936-950.
89. *** CDC: Preventing pneumococcal disease among infants and young children; *MMWR*, 2000, 49, RR-9.
90. *** Early-onset group B streptococcal disease – US 1998-1999; *MMWR*, 2000, 49, 35, 793-797.
91. *** *Anuar de statistică sanitară, 1999*; M.S.F., Centrul de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală, Bucureşti, 2000.

Difteria

Constantin Ciufecu

Date generale

Difteria este o maladie infecţioasă, acută şi transmisibilă, determinată de *Corynebacterium diphtheriae*, cu localizare primară la nivelul tractului respirator (faringo-amigdalită, laringită) sau al pielii, cu leziuni indolente. Germenul produce o exotoxină, care imprimă nota de gravitate a bolii (miocardită, nevrite etc.). Reală problemă de sănătate publică, stăpânită prin imunizare populaţională, difteria, considerată o boală a tractului respirator, revine, reemergentă după 1990, în atenţia sănătăţii publice. Difteria se pare că a fost descrisă de Hipocrat şi de Areteu din Capadocia ca o entitate clinică, manifestarea epidemică şi paralizia vălului

palatin fiind semnalată în secolul al VI-lea ca şi epidemiile din secolul al XV-lea şi al XVI-lea, în Europa şi America de Nord. Bretoneau o numeşte difterie (diphtera = membrană), Krebs descrie bacilul prezent în falsele membrane, iar Löffler îl cultivă. Este incriminată exotoxina, boala fiind o toxemie; Behring (1891) introduce seroterapia, iar Ramon, în 1923, detoxifică toxina (formol şi căldură), produsul (anatoxină sau formol toxoid) fiind utilizat de atunci ca vaccin. În 1951, Freeman şi, în 1953, Groman demonstrează conversia netoxigenilor la toxigenitate prin lizogenizarea cu un fag specific (fagul Beta), purtător al informaţiei genetice. Patogenitatea bacilului difteriei depinde de capacitatea sa de a sintetiza şi secreta toxina; în natură circulă tulpini toxigene/patogene şi netoxigene/nepatogene. Cultural şi biochimic, bacilul difteriei poate fi diferenţiat în 3 biotipuri: *gravis*, *intermedius* şi *mitis*, oricare dintre acestea fiind patogene dacă sunt şi toxigene. Exotoxina are structură şi acţiune unice, indiferent de biotipul care o secretă, iar anatoxina este imunizantă şi protectoare prin anticorpii pe care îi induce.

Difteria face parte din grupa bolilor la care se raportează imediat chiar şi suspiciunea, astfel încât indicatorii de morbiditate şi mortalitate reflectă realitatea, oriunde există şi funcţionează reţeaua de asistenţă medicală. Confirmarea suspiciunii se face cu ajutorul laboratorului, tulpinile izolate, indiferent de localizarea bacilului, fiind trimise centrului de referinţă naţională pentru caracterizare completă; tulpinile circulante sunt testate şi caracterizate indiferent de faptul că prezintă sau nu caracterul toxigen. Acoperirea vaccinală şi imunitatea populaţiei sunt evaluate seroepidemiologic, prin punerea în evidenţă a antitoxinei calitativ şi cantitativ (nivel protector), pe eşantioane semnificative. S-a renunţat la testarea imunităţii cu ajutorul testului Shick în majoritatea ţărilor lumii. Evaluarea seroepidemiologică se face pe grupuri de vârstă, ambulatori, internaţi etc., funcţie de obiectivul urmărit (mai ales monitorizarea acoperirii vaccinale). Circulaţia bacilului difteriei este, de asemenea, urmărită prin testarea prelevatelor faringo-amigdaliene obţinute de la pacienţi cu angină.

Agentul etiologic

Bacilul difteriei face parte din genul *Corynebacterium*, grupul *Corynebacterium diphtheriae*, deosebindu-se de alte *Corynebacterii* prin capacitate toxigenă, absenţa pirizinamidazei şi prezenţa acidului palmitoleic. Coloniile au caracteristici morfologice în funcţie de mediul utilizat. Pe mediul Tinsdale, *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* şi *C. pseudo-tuberculosis* cresc cu colonii gri – negre, cu halo maron. Clasificarea b. difteriei, după apartenenţă la unul din cele 3 biotipuri, are doar o importanţă epidemiologică, în focare; observaţia lui McLeod din 1943, care atribuia gravitatea clinică numai biotipului *gravis*, nu mai este recunoscută. Bacilul difteriei se colorează Gram, prezintă corpusculi metacromatici (granule de polifosfat), este lipsit de capsulă, imobil şi posedă fimbrii. Diferenţierea biotipurilor se face prin reacţii biochimice şi hemoliză.

Izolarea şi identificarea permit confirmarea sau infirmarea. Tampoanele nazale şi faringiene se însămânţează rapid sau se păstrează pe medii de conservare-transport (Stuart, Amies, OST) şi reînsămânţate pe medii solide selective; coloniile suspecte se examinează după colorare (Gram sau cu albastru de metilen), replicându-se pe mediul Löeffer; din cultura de pe Löeffer se efectuează testele biochimice şi toxigenitatea *in vivo*, intracutan pe cobai sau iepuri, sau *in vitro*, prin imunodifuzia Elek. Recent, s-a utilizat şi PCR pentru testarea toxigenităţii; în cazul izolatelor care au gena *tox* reprimată şi deci nefuncţională, pot apărea reacţii fals pozitive, diagnosticul bacteriologic fiind necesar. Metodele moleculare moderne sunt utilizate mai mult pentru diferenţierea clonelor. Se utilizează Rep-PCR (amplificarea secvenţelor extragenice distribuite de-a lungul întregului cromozom), electroforeza în câmp pulsat; polimorfismul fragmentelor lungi, după restricţie (RFLP); ribotipia (Southern blotting) care caracterizează tulpinile după fragmentele obţinute prin RFLP în asociere cu operonii ribozomali, AFLP (amplificarea selectivă a unui subgrup de fragmente ADN generate prin acţiunea unei enzime de restricţie) şi RAPD, care utilizează secvenţe scurte de primeri repetitivi, determinaţi empiric care hibridizează cu secvenţele ADN cromozomale.

Metodele seroepidemiologice sunt frecvent utilizate, astfel că un titru mai mic de 0,01 U.I./ml atestă lipsa protecţiei, iar până la 0,1 şi chiar 1 U.I./ml evidenţiază grade crescânde de protecţie. Se consideră totuşi că, oricât de mare este titrul, nu există protecţie absolută faţă de manifestarea clinică. În practică se utilizează ELISA şi reacţia de hemaglutinare pasivă.

Bacilul difteriei a fost izolat din aerul din spital, supravieţuieşte în cadavre expuse putrefacţiei naturale timp de 14 zile; pe mediile de cultură, la temperatura camerei, izolarea din eprubetele sigilate sau solide a fost posibilă până la 4 ani. Rezistă zeci de zile între +12,5°C şi –23°C; în praf, peste 100 de zile; în falsa membrană desicată, 120 zile; în grăsimi (unt, smântână), 4-30 zile; pe sticlă, 100-150 zile; pe metale, 1-3 zile. Lumina solară îl inactivează în 5-10 minute, dar poate supravieţui 1-2 zile în dejecţiile muştelor; pe hârtie uscată, la adăpost de căldură şi razele solare, peste 100 zile; în sol uscat (nisip, pământ) 100-150 zile; pe textile, mătase, bumbac, lenjerie, haine, în jur de 100 de zile, iar pe jucăriile din lemn, 180 zile. Căldura îl omoară la 60°C în 10', la fel decontaminanţii uzuali. S-au semnalat tulpini rezistente la eritromicină, clindamicină, tetraciclină, dar nu şi penicilină.

Deşi omul este **sursa**, tulpini toxigene s-au izolat de la animalele domestice (cabaline, bovine, ovine, câini) posibil provenind de la om. S-au izolat, de la acelaşi bolnav, tulpini toxigene şi netoxigene, ceea ce susţine afirmaţia după care lizogenizarea şi conversia prin fag la toxigenitate au loc *in vivo*. În afara exotoxinei proteice care acţionează intervenind în sinteza proteinelor prin fragmentul A enzimatic activ (fragmentul B are rol în ataşarea de membrana celulei sensibile şi translocare), s-au mai descris factori adiţionali de virulenţă, şi anume antigenele şi glicolipidul (cord factor) care afectează funcţia mitocondriilor; ambele sunt componente ale peretelui celular.

Patogeneză şi imunitate. Bacilul difteriei se localizează la poarta de intrare (faringe, nazofaringe, piele) şi se multiplică, eliberând toxina. Nu este invadant. Toxina produce necroza celulelor şi contribuie la apariţia falsei membrane (bacterii, detritus celular, fibrină). *Incubaţia* este de 1-7 zile (2-5 zile), membrana falsă se poate extinde la faringe, vălul palatin, laringe, trahee, bronhii.

Toxina acţionează şi asupra miocardului, ţesutului renal şi nervos (demielinizări) şi poate inhiba sinteza proteinelor, doza letală pentru om fiind de 0,1 μg/kg corp. Protecţia specifică depinde de titrul anticorpilor antitoxici, în perioada de debut anticorpii anti-B pot neutraliza efectul ataşării şi pătrunderii subunităţii A în celulă. Antitoxina aparţine, predominant, clasei Ig G, transmisibilă transplacentar şi protectorie până la vârsta de 6 luni a sugarului. Anticorpii antitoxici apar după boală, infecţie asimptomatică şi postvaccinare. După boală, titrul indus nu este suficient de protectiv, ceea ce impune vaccinarea convalescentului. De asemenea, titrul ridicat al anticorpilor antitoxici nu are acţiune asupra portajului. Revaccinarea este necesară, deoarece titrurile scad cu vârsta. Imunitatea antidifterie este umorală, prin anticorpii antitoxici, şi mai puţin prin anticorpii antibacterieni, şi cea mediată celular. Se cunosc epitopii subunităţii A şi B şi localizarea lor, aceştia iniţiază anticorpogeneza (celulele B) şi declanşarea răspunsului limfocitelor T. Anticorpii antitoxoid şi antitoxici au acţiune asemănătoare cu antitoxina A, având în schimb o aviditate mai mare. Răspunsul primar este maxim după 3 luni, apoi titrul scade lent, între 2 săptămâni şi 2 luni. Se admite că difteria dispare ca boală în cazul în care copiii sunt vaccinaţi în proporţie de 65%, eliminarea circulaţiei tulpinilor indigene survenind la o acoperire vaccinală de 90% la copii şi 75% la adulţi. Reducerea circulaţiei tulpinilor, cu care se venea în contact şi care aveau rol de reimunizare, impune actualmente o acoperire de 95% la copii şi revaccinări la adulţi. Durata imunităţii, după vaccinare completă (3 + 1 sau + 2 revaccinări), pare să se ridice la 25 de ani.

Semne clinice de recunoaştere

Infecţia nazofaringiană este mult mai frecventă printre formele clinice manifeste. Durata eliminării germenului, după boală sau portaj, variază de la 49% (15 zile), 74% (30 zile) şi 87% după 45 zile, când culturile devin negative. S-au constatat şi procente de 71% după 3 săptămâni, de 83% după o lună şi de 99% după 8 săptămâni. *Infecţia nazală* (vestibul) se manifestă prin secreţie sero-sangvinolentă sau purulentă, fără febră, fără fenomene toxice, periculoasă din punctul de vedere al diseminării; falsa membrană se situează pe septul nazal. *Angina* este cea mai frecventă, cu febră moderată, paloare, stare de oboseală, şi cu un exsudat albicios pe amigdale care se transformă în membrană. Pot fi interesaţi ganglionii limfatici cervicali. *Laringita* se manifestă prin răguşeală, stridor şi dispnee. În cazurile grave, toxice, miocardita apare după 1-2 săptămâni, paralizia vălului palatin chiar după o săptămână, nevritele nervilor cranieni sau periferici putând apărea până la 3 luni de la debut. Difteria hipertoxică induce colapsul circulator, hemoragii. *Difteria cutanată* se grefează pe leziuni traumatice, infecţii cutanate, dermatoze (asocieri cu stafilococul şi cu streptococul piogen). Pot apărea şi complicaţiile toxice. Rareori, bacilii toxigeni sau netoxigeni pot deveni invazivi în funcţie de rezistenţă şi de prezenţa endocarditei, osteomielitei, artritei septice, meningitei, protezei valvulare, imunosupresiei etc.

Procesul epidemiologic

S-au înregistrat valori ridicate de prevalenţă şi incidenţă în primele 2-3 decenii ale secolului XX, cu 10% forme manifeste clinic la copii, în urban, cu multe infecţii asimptomatice, astfel încât, la 15 ani, 70-80% din copii prezentau anticorpi. Declinul apare după 1940, o dată cu imunizarea populaţională. Incidenţa globală anuală (OMS) între 1980 şi 1999 s-a situat la aproape 100.000 cazuri, în 1980, şi 4000-5000 în 1988. Birourile regionale OMS înregistrează, în 1990, 22.441 cazuri, dintre care 11.582 în Asia de Sud-Est. În 1999, numărul total al cazurilor se ridică la 3.905, variind între 184 în Regiunea Pacificului de Vest şi 2.018 în Asia de Sud-Est. În 1998, acoperirea vaccinală globală cu 3 doze DTP se ridică la aproape 80%.

În România, numărul maxim al cazurilor de difterie s-a înregistrat în 1915 (9.317 cazuri), declinul apare după introducerea vaccinării în 1960, fiind constant, astfel încât în ultimii ani nu s-a mai înregistrat nici un caz. Incidenţa scade de la $4,5^0/_{0000}$ în 1960 la $0,01^0/_{0000}$ în perioada 1970-1989. Fatalitatea se situează (1990-1994) aproape constant la 10 decese la 100 de cazuri ($0,004^0/_{0000}$). Difteria reapare la est de România, în fostele ţări ale U.R.S.S., înregistrând un prim vârf de 1.400 cazuri pe an, între 1983 şi 1985, după care difuzează din Rusia (Moscova şi Sankt-Petersburg) în alte state ale C.S.I., mai ales în Ucraina şi Georgia. Numărul total declarat s-a ridicat la 145.587, de la 431/1990 la 50.412/1995 şi la 20.215/1996, cu un total de 4.000 decese. De notat că 70% dintre cazuri au survenit peste vârsta de 15 ani (15, 16, 17). Reemergenţa difteriei poate fi explicată prin slaba acoperire vaccinală şi prin declinul rezistenţei la adulţi în vârstă de peste 20 ani. În perioada anilor epidemici, procentul populaţiei infantile protejate ajungând la 46%, în Ucraina, şi între 18 şi 59% în Sankt-Petersburg şi Moscova; s-au mai adăugat deficienţe grave în activitatea reţelei sanitare (dezorganizare, lipsa de preocupare pentru recuperarea celor nevaccinaţi, vaccinuri mai puţin eficiente, nerespectarea condiţiilor de transport şi stocaj al materialului biologic) (18, 20).

Difteria, în perioada prevaccinală, evolua endemo-epidemic, cu o periodicitate de 10-15 ani între valurile epidemice şi chiar mai mult. În secolul al XIX-lea au evoluat epidemii extinse, în America şi Europa cu procente de fatalitate crescute. După cel de-al doilea Război Mondial s-a notat, de asemenea, creşterea incidenţei în multe ţări. Difuziunea difteriei se face prin sursele reprezentate de cazurile de boală clinic manifestă (excreţie mare de bacili) şi prin purtători care excretă mult mai puţini bacili, dar care în schimb sunt mult mai numeroşi. Rata atacului secundar în familii este de 10 ori mai mare dacă sursa este un bolnav, comparativ cu un purtător. Difteria a evoluat în toate regiunile globului, mai ales în zonele temperate, unde localizarea predominantă era respiratorie, şi cutanată, în zonele calde. Majoritatea ţărilor s-au situat foarte aproape de nivelul eliminării până la reemergenţa de după 1990. Circulaţia intensă de persoane la nivel modial facilitează difuziunea surselor când populaţia devine receptivă. În zonele temperate, difteria are sezonalitate, cu incidenţă mică primăvara-vara şi mare toamna şi iarna. Difteria nu are predilecţie faţă de sexul masculin sau feminin; până în 1970 a fost o boală a copilăriei (5-9 ani), pentru ca ulterior să se manifeste cu incidenţa cea

mai mare după vârsta de 14-15 ani. Investigaţii seroepidemiologice din ultimele 2-3 decenii au scos în evidenţă creşterea receptivităţii populaţiei din SUA şi Europa de Vest (nivel protector 0,01 UI/ml) între 11 şi 90%. Aparent, difteria corelează cu rasa, fiind mai afectaţi negrii, indienii americani, aborigenii din Australia, diferenţele explicându-se, în realitate, prin nivelul scăzut educaţional şi socioeconomic. Personalul medico-sanitar şi militar poate fi considerat expus unui anumit risc. Transmiterea este facilitată între persoanele marginalizate şi cele din colectivităţi. Bacilul difteriei se localizează cu predilecţie pe mucoasa nazală, la nivelul faringo-amigdalian şi cutanat. Transmiterea presupune contacte strânse, cutanate, prin intermediul obiectelor contaminate, cu picăturile care se elimină pe cale respiratorie, mai ales când standardele igienice sunt deficitare. Laptele şi derivatele contaminate, în care este posibilă şi multiplicarea, au fost la originea unor epidemii. Izolarea bacilului difteriei de pe buzele, mâinile şi îmbrăcămintea surselor atestă rolul primordial pe care îl joacă transmiterea prin aerul contaminat.

Prevenţie şi control

Efectuarea anchetei epidemiologice, depistarea cazului sau recunoaşterea suspiciunii revin medicului. Izolarea este obligatorie, cu măsurile care se impun atât în perioada transportului, cât şi în staţionar, în regim de izolare. Cazul se anunţă telefonic, decontaminarea terminală la domiciliu fiind obligatorie. Prelevarea probelor pentru confirmare bacteriologică din narine şi faringe, amigdale, laringe, piele, mucoase, precum şi serul necesar cunoaşterii nivelului de protecţie antidifterie, după caz seroterapia şi tratamentul cu antibiotice, continuă algoritmul obişnuit. Cazul se va externa după controlul repetat al sterilizării locale (cultură negativă), pacientul urmând a fi imunizat în convalescenţă. Contacţii (de familie, de gospodărie, de colectivitate preşcolară şi şcolară) se supraveghează clinic 7 zile; sunt supuşi examenului bacteriologic şi se vaccinează indiferent de antecedentele vaccinale (vaccinare de bază sau revaccinare); chiar cei cu imunizarea completă vor fi revaccinaţi, dacă intervalul de la ultima administrare depăşeşte 5 ani. Deşi nu există dovezi certe referitoare la eficienţă, totuşi majoritatea specialiştilor recomandă contacţilor apropiaţi prevenţia cu antibiotice, preferându-se administrarea penicilinei retard (600.000 sub 6 ani şi 1,2 milioane peste), deşi eritromicina este mai eficientă.

Vaccinoprevenţia. Se utilizează trivaccinul DT Per sau, recomandat mai recent, trivaccinul DTa Per, componenta difterică fiind aceeaşi. Peste vârsta de 3 ani se utilizează vaccinul diftero-tetanic (DT), iar pentru adulţi dT, bivaccinul care conţine o cantitate mai mică de formol toxoid difteric, eficace şi lipsit de reacţiile vaccinului DT administrat adultului. Toxoidul difteric (în combinaţii bi-, tri-, tetravalente sau pentavalente) adsorbit se administrează numai intramuscular şi nu se congelează. Componenta difterică din diversele forme de prezentare combinată poate fi administrată indiferent de prezentarea comercială (DT Per, DTa Per, DT, dT, asociat cu vaccinul anti-Hib, anti-poliomelită cu virus omorât sau anti-hepatită B); poate fi administrat şi simultan, în locuri diferite, cu vaccinurile vii atenuate (rujeolă, rubeolă, parotidita, varicelă), fără să se producă interferenţă. Dacă intervalul dintre dozele DT Per, din diverse motive, nu a putut fi respectat, nu este necesară reluarea de la început a seriei de administrări (cele 3 doze care constituie vaccinarea de bază, plus revaccinările prevăzute). Deoarece răspunsul imun după ultima revaccinare este corespunzător, singurul inconvenient rămâne faptul că protecţia, până la ultima administrare, este mai redusă, expunând subiectul unui eventual risc. Cercetările clinico-epidemiologice au dovedit că toxoidul este protectiv la majoritatea recipienţilor şi este acceptat fără rezerve din punctul de vedere al sănătăţii publice, constituind practic singurul instrument de control al bolii. Difteria aproape a dispărut în ţările în care se practică imunizarea prin program; boala la imunizaţi, în epidemii, este rară sau benignă şi fără complicaţii, corelarea între protecţie şi titrul antitoxic fiind acceptabilă. Scăderea incidenţei şi chiar dispariţia difteriei prin imunizare nu se pot explica printr-o eventuală evoluţie seculară, rezultatele fiind prea frapante pentru a nu fi atribuite acesteia. Persistenţa protecţiei impune revaccinări de-a lungul întregii vieţi. Toxoidul poate induce, la unele persoane, reacţii de hipersensibilitate de tip întârziat, testarea acestei predispoziţii cu ajutorul testului i.d. Moloney nefiind acceptată (costuri, dificultăţi logistice). Soluţiile s-au găsit în purificarea toxinei, în adsorbţia pe aluminiu (adjuvant) şi în reducerea dozei de anatoxină pe doză, în preparatul DT pentru adulţi. Reacţiile adverse locale (eritem, edem, durere, subfebrilitate etc.) se datorează, în cazul utilizării DT Per, ambilor toxoizi (se ridică la 20-50%), fiind însă minore şi suportabile. Soluţii alternative ar fi purificarea extremă, cu administrare *per os*, prin inhalaţie sau cu ajutorul unor vectori. Toxoidul protejează numai faţă de tulpinile toxigene, fiind fără efect asupra celor netoxigene care pot induce leziuni locale, pe de o parte, iar pe de alta, constituie un pericol, putând suferi conversia fagică, la toxigenitate (10, 19).

Bibliografie

1. *Anuarul de Statistică Sanitară, 1995, 2000*; Centrul de Calcul şi Statistică Sanitară, M.S.F. Bucureşti.
2. Bălan A., Beldescu M.: *Sinteza evoluţiei principalelor boli transmisibile în anul 1994*; I.I.S.P. Bucureşti.
3. De Melker H.E., Berbers G.A.M. *et al.*: Diphtheria antitoxin level in the Netherlands: a population based study; *Emerg. Infect. Dis.*, 1999, 5, 5, 694-698.
4. Dittman S., Roure C.: *Diphtheria Plan of action 1994-1995*; E.P.I., EUR-WHO.
5. Hardy R.B.J.: Diphtheria. În: *Microbial Infections of Humans*; Alfred S. Evans and Philip S. Brachman (coord.), ediţia a III-a, Plenum Publishing Corporation, 1998.
6. Kombarova S., Chung K. *et al.*: Rapid identification of *Corynebacterium diphtheriae* clonal group associated with Diphtheria Epidemic, Russian Federation; *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, 7, 1, 133-136.
7. Maximescu P.: Genul *Corynebacterium*. În: *Bacteriologie Medicală*; sub red.: V. Bâlbâie şi N. Poszgi, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 472-511.

8. Mihalache D., Azoricăi D.: Difteria. În: *Patologia infecţioasă mereu în actualitate*; Ed. Gheorghe Asachi, Iaşi, 2000, 222-233.
9. Mitscherlich E., Marth E.H.: *Microbial Survival in the Environment*; Springer Verlag, Berlin, 1984, 140-145.
10. Mortimer A.E. Jr., Wharton M.: Diphtheria Toxoid. În: *Vaccines*; S. Plotkin, W. Orenstein (coord.), ediţia a III-a, W.B. Sanders Company, 1999, 140-157.
11. Reacher M., Ramsay M. *et al.*: Non toxigenic *Corynebacterium diptheriae* on emerging pathogen in England and Wales; *Emerg. Infect. Dis.*, 6, 6, 2000, 640-645.
12. Srinivasa H., Parija S.C., Upadhyaya M.A.: Diphtheria in Eastern Nepal; *Emerg. Infect. Dis.*, 5, 2, 1999, 304-305.
13. Vitek R.C., Wharton M.: Diphtheria in the Former Soviet: Union Reemergence of a pandemic Diseases; *Emerg. Infect. Dis.*, 4, 4, 1998, 539-549.
14. *** The Genus *Corynebacterium*. În: *Microbiology and Microbial Infections*, Topley & Wilson (coord.), vol. 2, 1998, 537-540.
15. *** Diphteria outbreak – Russian Federation, 1990-1993, *MMWR*, 1993, 42, 840-845.
16. *** Diphteria acquired by US citizens in the Russian Federation and Ukraina; *MMWR*, 1995, 44, 237-244.
17. *** Diphteria epidemic – New Independent States of the former Soviet Union; January 1995-March 1996, *MMWR*, 1996, 45, 32, 693-671.
18. *** Toxigenic *Corynebacterium diphteriae* – Northern Plains Indian Community; *MMWR*, 1997, 46, 22, 506-510.
19. *** *Vaccine preventable diseases monitoring system global*; Summary, DVD, WHO, Geneva, 2000.
20. *** Réémergence de la diphtérie; *L'Eurobiologiste*, 2000, 34, 246, 87-93.

Listerioza

Doina Azoicăi

Date generale

Listerioza este o zooantroponoză prezentă la animalele domestice şi sălbatice, fiind cauzată de *Listeria monocytogenes* şi întâlnită accidental la om, la care poate determina numeroase manifestări clinice la nou-născut, la femeia gravidă, la persoanele vârstnice, imunosupresate, inclusiv cu deficienţe ale imunităţii mediate celular.

Semnalat, pentru prima dată, de Hulphers, în 1911, agentul etiologic al listeriozei este implicat de către Atkinson, în 1917, în producerea unei epidemii de meningită infecţioasă. Acesta îl încadrează în clasa *Corynebacterium*, fiind ulterior remarcat şi în producerea altor cazuri de boală infecţioasă umană apărute concomitent cu îmbolnăviri asemănătoare la bovine, ovine, păsări. Murray, Webb şi Swann izolează în 1926 un agent patogen având caracteristicile unui bacil Gram pozitiv, mobil, care, prin inoculare intravenoasă la iepure, determină creşterea numărului monocitelor în sângele periferic şi este denumit *Bacterium monocytogenes*. În 1927, Pirie izolează de la rozătoarele de stepă (*Tatera lobuenguliae*), cu ocazia unei epizootii „Tiger River Disease", un bacil asemănător cu cel descris de Murray, care provoacă formarea de focare necrotice hepatice, numit *Listerella hepatolytica* în onoarea lordului Joseph Lister, părintele antisepsiei. Reunind observaţiile referitoare la germenii izolaţi, este consemnată denumirea de *Listerella monocytogenes*. În 1929, Nyfeldt evidenţiază în Danemarca, la un bolnav cu manifestări clinice particulare, o mononucleoză produsă de un agent patogen denumit *Bacterium monocytogenes hominis*. Gill semnalează, în 1931, un microorganism *Listerella ovis*, identificat în producerea encefalitelor la animale şi a formelor meningitice consemnate de Burn, în 1934-1936, şi Barber, în 1939, prin izolarea acestuia de la rozătoare şi porc. Pentru a nu se produce o confuzie cu specii de micete şi foraminifere, Pirie propune, în 1940, ca denumirea agentului etiologic al listeriozei să fie *Listeria monocytogenes* (65). Paterson stabileşte, în cadrul speciei, mai multe tipuri serologice. În clasificarea anglo-saxonă a lui Bergey, microorganismul face parte din familia *Corynebacterium*, iar în clasificarea franceză a lui Presot, se regăseşte în familia *Bacteriaceae*. În 1953, Seeliger demonstrează identitatea tuturor tulpinilor de listeria izolate în diferite laboratoare, consacrând acestor probleme, în 1961, un studiu. Larsen şi Seeliger izolează în 1966 o tulpină de listeria slab patogenă, care fermentează manitolul în 24-48 de ore. Ei o consideră ca o specie nouă de Listeria şi o denumesc *Listeria grayi*. Welshimer şi Meredith izolează de pe vegetale tulpini asemănătoare cu Listeria, dar care se deosebesc de aceasta prin faptul că fermentează manitolul şi reduc nitraţii în nitriţi. Autorii identifică, în 1971, la aceste tulpini, fracţiuni antigenice H diferite de ale *Listeriei monocytogenes* şi *L. grayi* şi propun clasificarea microorganismului într-o specie nouă, sub denumirea de *Listeria murrayi*.

În România, Volintin izolează în 1951 primele tulpini de Listeria din creierul unei capre cu simptome rabiforme şi de la porc, dintr-un focar de pestă porcină. În perioada 1956-1958, apar lucrări cu primele observaţii asupra listeriozei la oi, bovine, porci, bivol, păstrăv, boboci de raţă şi cu privire la izolarea microorganismului din apă. Ulterior se descriu manifestările clinice, morfopatologice şi epizootologice ale bolii, metode de diagnostic, caracterele şi proprietăţile agentului patogen şi propuneri pentru conduita terapeutică. Studii mai ample au fost efectuate de Darie şi Roşca, care studiază listerioza la ovine şi bovine din diverse zone ale ţării, izolând peste 70 de tulpini de Listeria de la aceste animale, cât şi din furajele însilozate. Roşca efectuează, în 1960, un studiu al bolii în câteva efective de animale şi urmăreşte prezenţa Listeriei în mediul natural din zona respectivă (apă, sol, furaje, faună sălbatică). Izolează microorganismul de la

ovine, porcine, bovine, cabaline, boboci de gâscă, pui de găină, iepuri de câmp, nutrii, şobolani, şoareci de câmp, lişiţe, berze, fazani, crap, caracudă, broaşte, muşte, precum şi din probe de apă, sol, siloz, cereale şi lapte de oaie. În 1960, Roşca *et al.* descriu primul caz de listerioză umană în România. Ulterior este consemnat un număr redus de cazuri, confirmate bacteriologic. Manifestările clinice la aceste forme sporadice de boală sunt reprezentate de: angină eritematoasă, meningită, meningoencefalită, avort la gravide şi septicemii la nou-născuţi. Cercetări de bacteriologie şi serologie sunt efectuate de N. Nistorescu, M. Popovici (1964), D. Costin (1966), I. Buzdugan (1970) (9).

După 1981, se intensifică cercetările asupra listeriozei în întreaga lume, acest fapt fiind o urmare a semnalării unor importante epidemii de toxiinfecţie alimentară (de exemplu, epidemia din Halifax), ca urmare a riscului de transmitere a agentului patogen prin produsele alimentare. Se remarcă amploarea cercetărilor pentru cunoaşterea particularităţilor agentului patogen, a caracteristicilor ecologice şi de rezistenţă la procedeele fizico-chimice aplicate pentru distrugerea lui (12). Se introduce sistemul de supraveghere activă a cazurilor de infecţie umană, fiind acordată o importanţă sporită colaborării cu sectorul veterinar pentru limitarea îmbolnăvirilor de listerioză umană şi animală aflate în creştere în ultimele decenii. În lipsa unui sistem de raportare a cazurilor, pe baza rezultatelor sistemului de supraveghere, al Centers for Disease Control and Prevention din SUA, raportează o rată anuală a infecţiei de 7,4 cazuri la un milion de locuitori, ceea ce reprezintă 1.850 cazuri/an şi 425 decese (28). O dată cu introducerea, în 1993, a unei supravegheri riguroase în industria alimentară pentru reducerea riscului de contaminare a alimentelor cu Listeria, incidenţa anuală a bolii a cunoscut o descreştere la 4,4 cazuri/milion loc. sau 1.092 cazuri cu 248 decese (66). Cea mai crescută rată a infecţiei se semnalează la copiii cu vârsta sub 1 lună şi adulţii peste 60 de ani (2). Cazurile de listerioză apărute în timpul gravidităţii reprezintă 30% din total îmbolnăviri şi 60% dintre cele înregistrate la grupa de vârstă 10-40 de ani. Dintre infecţiile adultului, 70% sunt semnalate la persoanele cu afecţiuni maligne, infecţia HIV/SIDA, care au primit o grefă de organ sau necesită o corticoterapie de lungă durată (48). Toxiinfecţiile alimentare cu Listeria semnalate în SUA în 1983 au avut drept cale frecventă de transmitere: laptele, brânzeturile, hamburgherul de porc, preparatele din ficat (8, 25, 44, 47). Studiile efectuate de CDC (59) au demonstrat că 11% dintre probele de aliment congelate erau contaminate cu Listeria, 64% dintre pacienţi prezentau o contaminare în antecedente, iar 33% erau la prima trecere prin boală. În Europa, incidenţa infecţiilor umane cu Listeria este, de asemenea, greu de stabilit din pricina frecventelor forme inaparente de boală. Epidemiile cauzate de o tulpină unică sau prin asocierea mai multor serotipuri de Listeria sunt dispersate, însumând un număr variabil de cazuri şi decese (1). Se estimează că în ultimii ani incidenţa listeriozei ar reprezenta, cu aproximaţie, 1-12 cazuri la un milion de locuitori, cu o letalitate de 13-34%. În Franţa, o evaluare a listeriozei clinic manifeste efectuată în 1986 semnala o morbiditate de 20 cazuri la un milion de locuitori, cu o incidenţă a infecţiei la nou-născut corelată cu cea a prezenţei Listeriei la nivelul placentelor de 1:250 sau 1:300 (32, 57). Prin manifestările sale clinice, infecţia cu *L. monocytogenes* se apreciază a reprezenta a cincea cauză a meningitelor bacteriene, semnalându-se la 20% dintre cazuri la sugar şi 20% la persoanele de peste 60 de ani. Mortalitatea prin meningită cu Listeria poate fi cuprinsă între 0 şi 13%, fiind înregistrate decese mai ales la persoanele cu imunosupresie (50).

În ultimii ani, interesul pentru cunoaşterea diverselor aspecte legate de patologia produsă de *L. monocytogenes* a crescut ca urmare a pierderilor economice prin amplificarea morbidităţii şi mortalităţii la animale; apariţia unor forme clinice severe la om sau a celor inaparente care rămân nediagnosticate; semnalarea unui număr din ce în ce mai mare de cazuri, de la 50 raportate în 1950, la >10.000 în 1982. Se apreciază că în viitor listerioza poate fi considerată o prioritate a problemelor de sănătate publică, deoarece riscul producerii ei este justificat de: ameliorarea continuă a metodelor de diagnostic; creşterea speranţei de viaţă a oamenilor şi, implicit, acumularea unui număr mare de adulţi cu deficite imunitare din variate cauze (vârstă, corticoterapie, afecţiuni maligne, transplant, hemodializă, HIV/SIDA); îmbunătăţirea modului de viaţă şi progresul tehnicilor în industria prelucrării alimentelor prin posibilitatea conservării prelungite sau a creşterii producţiei de preparate culinare semiconservate („ready-to-eat"); schimbarea comportamentului alimentar al populaţiei prin utilizarea preponderentă a acestor produse şi renunţarea la metodele tradiţionale de preparare (33).

Agentul etiologic

Genul *Listeria* a fost, iniţial, inclus în grupul bacteriilor coryneforme. În 1986, folosirea ARN ribozomal 16S, parţial secvenţiat, a plasat cu certitudine genul *Listeria* în ramura filogenetică dată de *Clostridium*, împreună cu genurile *Staphylococcus, Streptococcus, Lactobacillus* şi *Brochothrix*. Această poziţie filogenetică a genului *Listeria* este justificată de următoarele caracteristici: conţinut scăzut de guanină şi citozină al ADN-ului său (<50%), prezenţa acizilor lipoteichioici şi absenţa acizilor micolici. *Listeria monocytogenes* a rămas singura specie cunoscută în acest gen, timp de două decenii, până la descrierea *L. denitrificans* (în prezent *Jonesia denitrificans*) în 1948, *L. grayi* în 1966 şi *L. murrayi* în 1971. Rezultatele hibridizării ADN/ADN şi secventarea parţială a ARN-ului ribozomal 16S au relevat faptul că genul *Listeria* este constituit din 6 specii împărţite în două ramuri filogenetice: una cuprinde *L. monocytogenes* şi speciile asemănătoare din punctul de vedere al genomului (*L. innocua, L. ivanovii*, subspecia *ivanovii, L. ivanovii* subspecia *londoniensis, L. welshimeri* şi *L. seeligeri* – 1983), iar cealaltă este formată dintr-o singură specie, *L. grayi. L.murayi* a fost recent asimilată ca *L. grayi* datorită unei mari asemănări fenotipice şi genomice (13, 14). *L. denitrificans*, care s-a dovedit a avea comune numeroase caractere chimiotaxonomice cu bacterii coryneforme, a fost recent transferată într-un nou gen, *Jonesia*, ca *J. denitrificans* (45). Cercetările efectuate după 1970, privind diversele situaţii create prin „nişele ecologice" apărute în mediul ambiental, au evidenţiat circulaţia unor tulpini „atipice", considerate noi specii de *Listeria*. În prezent este recunoscut faptul că genul *Listeria* este format din cele 6 specii: *L. monocytogenes, L. seeligeri, L. welshimeri, L. innocua, L. ivanovii* şi *L. grayi* (7). *Listeria*

monocytogenes, singura patogenă pentru om, deţine 13 serotipuri după structura antigenelor celular O şi flagelar H, cele mai multe îmbolnăviri fiind determinate de tipurile 4 b, 1/2 a, 1/2 b (58). Structurile plasmidice sunt semnalate ca prezente în 60-80% dintre tulpinile izolate de la cazurile clinice. Tehnicile actuale de ribotipare, analiza de restricţie ADN şi de electroforeză enzimatică permit identificarea tulpinilor în grupuri distincte pentru precizarea particularităţilor epidemiologice în diversele izbucniri epidemice (5).

Membrii genului *Listeria* sunt mici bacili Gram pozitiv (10,5 µm diametru şi 1-2 µm lungime), cu extremităţi rotunjite. Pot apărea în coloraţia Gram izolaţi, în „v", în grămezi, în palisadă, câteodată în lanţuri, asemănându-se cu streptococul. Aceşti bacili sunt nesporulaţi, necapsulaţi şi mobili la temperaturi inferioare celei de 30°C, datorită existenţei a 1-4 flageli cu implantaţie peritrichială. Mobilitatea este denumită „în piruetă". Listeria cultivă bine pe medii uzuale, dar adăugarea de glucoză sau triptoză favorizează creşterea. După 24 de ore de la inoculare apar mici colonii (1-2 mm în diametru), netede (smooth) cu margini regulate, transparente şi luând un aspect albastru caracteristic şi uşor de recunoscut când sunt observate în lumină transmisă oblic. Această caracteristică permite recunoaşterea Listeriei pe un izolat dintr-un prelevat multicontaminat. Tulpinile „rough" sunt rare. Tulpinile de Listeria au capacitatea de a creşte pe medii cu pH cuprins între 5 şi 9,6, deci şi în numeroase produse alimentare destinate consumului uman. Temperatura optimă de creştere este situată între 30 şi 37°C, dar şi la 4°C în câteva zile, ceea ce determină implicarea frecventă a Listeriei în patologia de origine alimentară, care creează numeroase dificultăţi pentru industria agroalimentară. Din punct de vedere metabolic, Listeria este facultativ anaerobă, produce o catalază şi prezintă testul oxidazei negativ. Formează acid fără gaz, prin degradarea numeroaselor glucide, între care şi glucoza; marea similitudine fenotipică existentă între diferitele specii ale acestui gen, mai ales în ceea ce priveşte metabolismul glucidelor, nu a permis stabilirea unui sistem de biotipie. Reacţiile roşu de metil şi Voges-Proskauer sunt pozitive. Nu hidrolizează ureea, gelatina; nu produce indol şi nici H_2S (46).

Genul *Listeria* este larg răspândit în natură. Bacteriile aparţinând acestui gen au fost izolate din: sol, materii vegetale descompuse, silozuri, ape de canal, apă, nutreţuri, carne proaspătă şi congelată, lapte crud, brânzeturi, deşeurile abatoarelor şi de la purtători sănătoşi umani şi animale. *Listeria monocytogenes* a fost izolată de la 42 specii de mamifere, 22 specii de păsări, peşti, crustacee şi insecte. Totuşi, habitatul natural al *L. monocytogenes* este considerat a fi solul şi materiile vegetale în descompunere, în care trăieşte şi se multiplică saprofit. Celobioza, o dizaharidă a plantelor, inhibă producerea de către *L. monocytogenes* a doi importanţi factori de virulenţă: listeriolisina şi fosfatidil inozitol specifice fosfolipazei C. Acest fapt sugerează că microorganismul produce factori de virulenţă doar la pătrunderea într-o gazdă umană sau animală (3). *L. monocytogenes* este patogen intracelular facultativ, capabil să se multiplice în macrofage şi în majoritatea celulelor ţesuturilor gazde. Factorii de virulenţă (internalina, listeriolisina O, fosfolipaze, Act A) sunt codaţi prin gene asamblate în operon. După pătrunderea în celule, bacteriile sunt capabile să iasă din fagosomi şi se multiplică în citoplasmă. După polimerizarea actinei, bacteriile diseminează în celulele adiacente. *In vitro*, Listeria este sensibilă la penicilină, ampicilină, gentamicină, eritromicină, tetraciclină, rifampicină şi cloramfenicol. Un număr important dintre aceşti agenţi antimicrobieni au doar efect bacteriostatic. Studiile *in vitro* şi pe modele animale au demonstrat că amingolicozidele cresc acţiunea bactericidă a penicilinei faţă de *L. monocytogenes*. Trimetoprim-sulfametoxozolul şi amingolicozidele sunt printre puţinii agenţi antimicrobieni care sunt bactericizi pentru *L. monocytogenes* (11). Recent, a fost comunicată rezistenţa indusă plasmidic pentru cloramfenicol, macrolide, tetraciclină la cazuri izolate, ceea ce creează dificultăţi în terapia acestei boli.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată, în principal, de *animalele domestice* sau *sălbatice*, care prezintă forme de boală tipică sau atipică, fiind reprezentate de cel puţin 42 de specii, dintre care cele mai importante sunt: bovine, ovine, porcine, caprine, rozătoare, vulpi, iepuri. Rumegătoarele dezvoltă o encefalomielită, cu tulburări de echilibru şi rotire în cerc (circling disease). Rolul de sursă îl deţin şi vacile cu mamită listeriană şi animalele *purtătoare* de agent patogen (atât cele foste bolnave, cât şi cele sănătoase) şi mai ales *purtătoare cronice*, care sunt nediagnosticate şi sacrificate în abator. Astfel, se raportează la porcine un portaj de 10,6-45%, cu o eliminare de 3%, la bovine un portaj de 9,5-29%, cu o eliminare de 19% (61). *L. monocytrogenes* este prezentă în laptele de vacă. Astfel, 5% din probele de lapte proaspăt conţin 10 germeni/ml, iar în cazul vacilor cu mamită subclinică 10^4/ml. În lapte, bacteriile nu sunt libere, ci înglobate intracelular în macrofage, ceea ce le conferă o rezistenţă sporită la pasteurizare (15). Listerioza apare şi la păsări (17 specii) şi la animalele cu sânge rece (peşti, crustacee). Este discutat şi rolul unor artropode (căpuşele: *Ixodes ricinus, Dermacentor pictus*) care pot transmite transovarian agentul patogen la descendenţi. Omul bolnav sau cel purtător sănătos se constituie în surse excretoare de listerii, dar cu rol mai redus. Frecvent întâlnită este situaţia în care o mamă bolnavă sau purtătoare cronică poate transmite la copil Listeria, determinând apariţia bolii prin contaminarea intrauterină, *intra partum* sau postnatal. Sursele pot elimina listerii prin materii fecale, sânge (în bacteriemii), urină, secreţii uterine, vaginale, ciclu menstrual, spermă, mucus nazal, secreţii oculare, lapte, bilă, produs de avort (19).

Moduri şi căi de transmitere. Transmiterea *L. monocytogenes* se poate realiza atât prin *modul direct* (ca urmare a contactului strâns între om şi animal), cât şi *indirect*, fiind un agent patogen cu rezistenţă crescută în mediu şi poate folosi toate căile de transmitere: aer, apă, sol, alimente, mâini, obiecte, artropode contaminate. *Listerioza la animale* apare ca urmare a contactului cu cele bolnave sau purtătoare de agent patogen. Contaminarea are loc pe cale digestivă, prin ingerarea de apă, cereale sau alimente contaminate cu urina rozătoarelor, prin contactul cu diferite produse patologice: produs de avort, placentă, diverse secreţii etc. Se raportează şi transmiterea Listeriei pe cale respiratorie, prin inhalare de praf contaminat. Intervenţia

vectorilor hematofagi acarieni este importantă, mai ales în menţinerea circulaţiei listeriilor la animale. *Transmiterea listeriozei de la animale la om* poate avea loc pe cale: digestivă, respiratorie, cutanată, conjunctivală. Alimentele contaminate constituie cea mai importantă cale de transmitere a Listeriei la om. Astfel, laptele neprelucrat termic, provenit de la vaci cu mamită listeriană sau contaminat cu urina rozătoarelor, brânzeturile, ouăle, carnea contaminată şi insuficient prelucrată termic sunt căi de transmitere a Listeriei la om (39). Din 1980, au evoluat 7 epidemii şi numeroase izbucniri de listerioză umană în Europa Occidentală şi America de Nord, în care alimentele au fost implicate în transmitere. Aceste alimente includ: salată de varză fertilizată cu îngrăşăminte naturale (Canada, 1981), lapte contaminat şi după pasteurizare (Boston, SUA, 1983), brânză mexicană (Los Angeles, SUA, 1985), brânză „Vacherin Mont d'Or" (Elveţia, 1987), paté (Marea Britanie, 1987-1989), limbă de porc în aspic (Franţa, 1991), carne de porc tocată şi prăjită (Franţa, 1992) (28, 29, 75, 76, 77, 78). *Transmiterea interumană a listeriozei* poate avea loc în condiţii excepţionale. Astfel, femeile purtătoare de *L. monocytogenes* la nivelul tractului genital au posibilitatea transmiterii agentului patogen prin contact sexual. Nou-născutul se poate contamina în cursul vieţii intrauterine atunci când mama trece prin boală în timpul sarcinii sau în timpul travaliului de la mama purtătoare. Mama şi nou-născutul sunt contagioşi prin secreţiile genitale şi respectiv urină, timp de 1-2 săptămâni (20). Forma septicemică de listerioză se poate întâlni uneori după un transplant renal şi la pacienţii hemodializaţi (38). Infecţiile nosocomiale sunt puţin frecvente, cu excepţia cazurilor de listerioză neonatală. Cauza cea mai frecventă a infecţiilor nosocomiale care pot să apară atât la pacienţi, cât şi la personalul medical este, în principal, lipsa decontaminării instrumentarului medical sau aparaturii (termometre, sonde de aspiraţie, incubatoare), dar şi lipsa protecţiei în timpul contactului cu produsele patologice ale bolnavilor (mai ales în momentul travaliului) (37).

Receptivitatea este generală, cu o frecvenţă şi gravitate mai crescută a infecţiei la nou-născuţi, prematuri, distrofici, la persoane tarate şi imunosupresate sau la vârstnici (Fig. 1). La persoanele cu rezistenţă normală, infecţia evoluează inaparent sau cu manifestări locale nespecifice. Agentul patogen rămâne cantonat la poarta de intrare, determinând: rinite, angine, conjunctivite, uretrite, infecţii ale tractului genital feminin, afecţiuni cutanate. Există purtători sănătoşi de Listeria la nivel intestinal (5% din populaţia generală şi în proporţii mai mari la persoane expuse mai des la contactul cu listerii). Severitatea bolii este dependentă şi de rezistenţa generală nespecifică. Scăderea receptivităţii este asociată cu nivelul optim al barierei acide gastrice şi integritatea mucoasei. Numeroase observaţii demonstrează că un deficit al imunităţii mediate celular favorizează apariţia listeriozei, iar un rol important îl deţine limfocitul T. În primele 3 săptămâni de viaţă sunt raportate 40% dintre cazurile clinice (31). Experimentele lui Mackaness, din 1962, au subliniat faptul că infecţia cu *L. monocytogenes* induce un răspuns imunitar, ca urmare a fenomenelor de sensibilizare a limfocitelor, dar nu prin mecanisme umorale generate de prezenţa anticorpilor sangvini. Implicarea numai a imunităţii mediate celular explică prezenţa receptivităţii pentru infecţia cu Listeria la unele categorii de persoane, cum ar fi: gravide, sugari, pacienţi cu hemopatii maligne, dializaţi, imunosupresaţi (36) (Tabelul I). La bolnavii cu infecţia HIV/SIDA riscul pentru listerioză este de 100-1000 mai crescut decât în populaţia generală (4, 22).

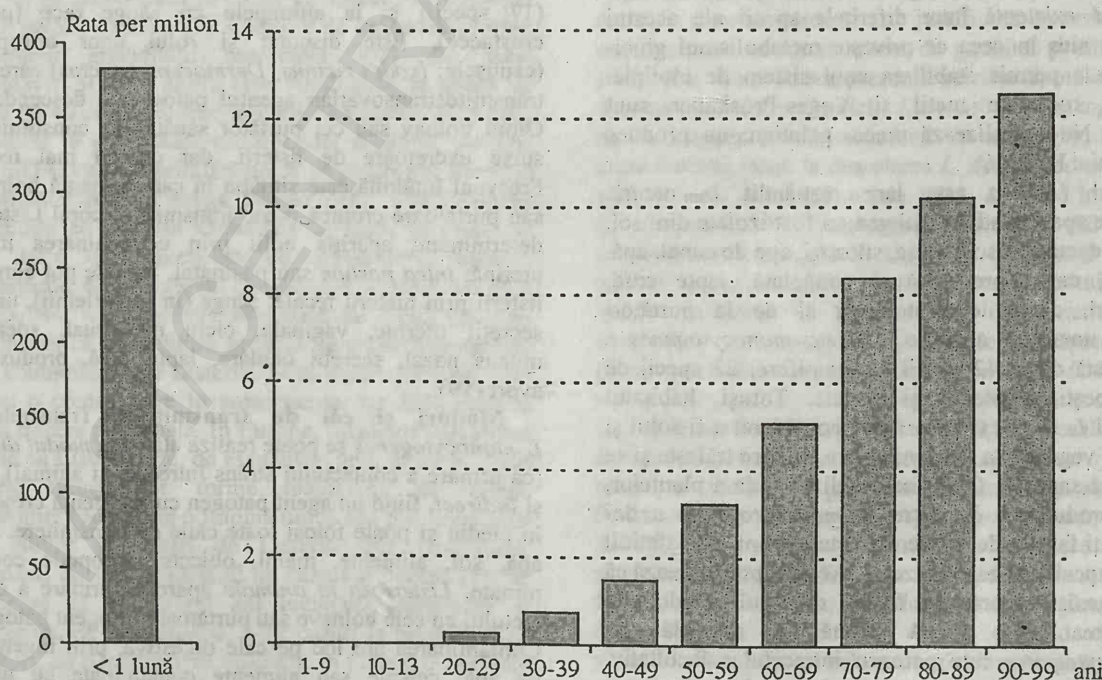


Fig.1. *Listerioza umană în Canada, 1988. Incidenţa după vârstă (75)*

Tabelul I
Repartiția cauzelor de creștere a receptivității la boală. Listerioza umană în Canada, 1989 (76)

Starea de sănătate	Nr. de cazuri
Graviditate	20
Diabet	11
Neoplasm	10
Boală cardiovasculară	10
Artrită	9
Boală renală	9
Boală gastrointestinală	8
Hepatită/Alcoolism	7
Anemie/Supraîncărcare cu fier	7
SIDA	2
Lupus eritematos diseminat	2
Altele*	5
Total: 56 cazuri	100

* Această categorie include peritonită recidivantă, glaucom, sindrom Cushing și splenectomie.

Cu toate acestea, listerioza nu este frecventă la bolnavii cu SIDA. O explicație ar consta în faptul că rezistența la listerii este mediată de limfocite, ea nefiind asociată cu markerii CD4 sau CD8. O altă explicație ar fi aceea că bolnavii de SIDA primesc, ca o măsură preventională de rutină pentru reducerea riscului a pneumocistozei, preparate cu sulfametaxol-trimetoprim care ar modifica flora gastrointestinală sau ar eradica Listeria (17, 41). Imunitatea postinfecțioasă, chiar după infecții severe, este relativă. Studiile experimentale au demonstrat că *L. monocytogenes* conferă o rezistență specifică însoțită de fenomene de hipersensibilizare întârziată, evidențiate prin testele intradermice (27). Starea de imunizare este dependentă de activarea limfocitelor T de către fagocitele mononucleare prin intermediul limfokinelor și, în mod special, a interferonului gamma, interleukinei 2, fiind reglată de prostaglandine. Rolul apărării umorale în infecția cu *L. monocytogenes* este mai puțin bine definit decât cel al imunității mediate celular. Importanța opsonizării în răspunsul imun față de acest microorganism este sugerată de creșterea receptivității la infecție în timpul graviditătii, acest fapt fiind atribuit nivelurilor scăzute de IgM și diminuării activității sistemului complement activat pe calea clasică (23). Listerioza este o infecție cu o incidență relativ redusă, ceea ce sugerează că un procentaj ridicat din populație ar putea fi neimunizat împotriva acestei bacterii. Totuși, cunoștințele în acest domeniu sunt încă insuficiente, iar rolul infecțiilor inaparente, dacă ele există, în stabilirea unei imunități specifice este încă necunoscut (55).

Factorii dinamizatori-favorizanți ai procesului epidemiologic sunt dependenți de contactul frecvent și apropiat cu posibile surse animale. Se remarcă o frecvență mai crescută a bolii la persoanele din mediul urban față de cei din rural și apariția cazurilor în lunile iulie-august (Fig. 2). Dintre factorii socioeconomici, se remarcă caracterul ocupațional al bolii, întâlnită la crescătorii de animale, păsări, în industria de prelucrare a pieilor, blănurilor, veterinari etc. Ca forme de manifestare, la animale, boala înregistrează aspecte sporadico-enzootice, rar izbucniri epizootice dependente de prezența factorilor favorizanți. Îmbolnăvirile în efectivele de animale se semnalează toamna, iarna și la începutul primăverii, când intervin aglomerările de animale închise și avitaminozele. La om, îmbolnăvirile sunt sporadice, cu caracter ocupațional sau de tip epidemic, după consum de alimente contaminate (49). Manifestările epidemice sunt descrise ca focare de boală produsă de o tulpină unică sau asocierea unor tulpini multiple (35).

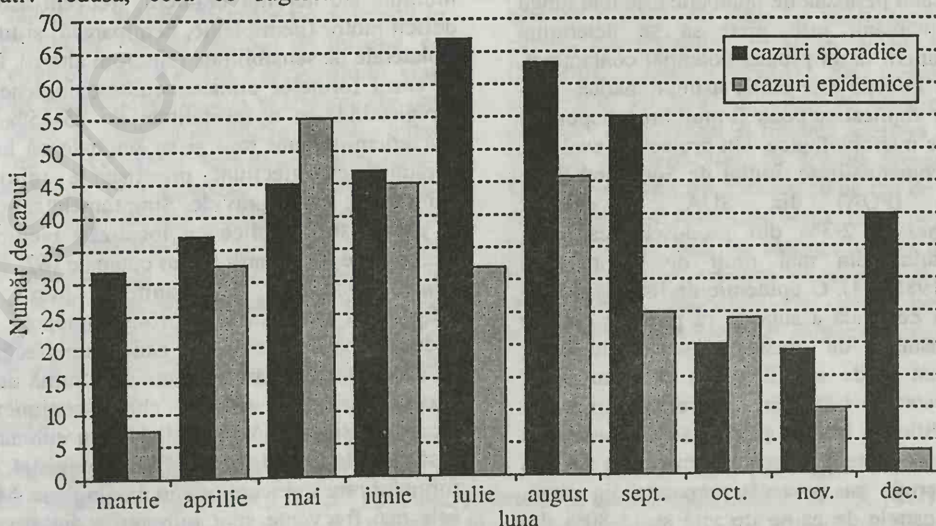


Fig. 2. *Distribuția lunară a cazurilor de listerioză în Franța, martie-decembrie 1992 (80)*

Epidemiile produse de o tulpină unică sugerează o sursă unică de contaminare, demonstrată prin punerea în evidență a unui aliment contaminat ca o cale majoră de transmitere. Aceste epidemii diferă după numărul cazurilor (de la 38 la 300) şi prin durata lor, chiar până la 4 ani. Punerea în evidență a alimentului care a cauzat epidemia este dificilă şi necesită investigații epidemiologice, incluzând anchete caz-martor, analiza unui mare număr de prelevate alimentare, ca şi metode de tipare a tulpinilor. Analiza listeriilor responsabile de aceste epidemii demonstrează, pentru majoritatea dintre ele, apartenența la serotipul 4b şi faptul că prezintă o mare asemănare fenotipică şi genomică.

Incidența listeriozei a scăzut în toate zonele aflate în supraveghere epidemiologică. Astfel, dacă în 1989 s-au comunicat 1.965 cazuri şi 481 decese, în 1993 s-au raportat 1.92 cazuri şi 248 decese, s-a constatat o reducere cu 44% a numărului de cazuri şi cu 48% a deceselor. Printre adulții în vârstă de 50 de ani şi peste, rata incidenței a scăzut de la 16,2 cazuri la 1 milion locuitori în 1989, până la 10,2 cazuri la 1 milion locuitori în 1993 (68). Incidența bolii perinatale a scăzut de la 17,4 cazuri pentru 100.000 naşteri în 1989, la 8,6 cazuri pentru 100.000 naşteri în 1993. Trei serotipuri (1/2a, 1/2b, 4b) ale *L. monocytogenes* au fost responsabile pentru mai mult de 96% dintre cazuri (26). În Marea Britanie, țară în care funcționează un sistem activ de supraveghere, în 1991 au fost raportate 130 cazuri de listerioză (Anglia, Țara Galilor şi Irlanda de Nord). Acestea reprezintă o creştere puțin semnificativă față de 1990, când au fost raportate 118 cazuri, dar marchează un declin comparativ cu vârful de incidență raportat în anul 1988 (291 cazuri), care a constituit o parte a creşterii numărului de cazuri între 1987 şi mijlocul anului 1989. Anul 1991 s-a caracterizat, din punct de vedere epidemiologic, prin reapariția unui număr mai mare de cazuri la sfârşitul verii şi începutul toamnei şi creşterea numărului de raportări printre pacienții tineri şi copii. În anul 1992, în Marea Britanie au fost raportate 108 cazuri de listerioză. Clinica cazurilor este similară cu cea din anii anteriori şi din alte țări, cu excepția modificării vârfului sezonier către vară şi reducerea ratei fatalității cazurilor neasociate cu graviditatea (40). Sursa de agent patogen, pentru aproximativ 1.700 cazuri apărute anual în SUA, rămâne necunoscută. Când perioada de incubație este mai lungă de câteva săptămâni, este greu să se determine momentul expunerii la un produs potențial contaminat. Totodată, dacă infecția este clinic asimptomatică, produsul alimentar implicat nu poate fi mult timp disponibil pentru analizele microbiologice. Un proiect de evaluare a alimentelor comercializate, inițiat de Food and Drug Administration (FDA) din SUA, a detectat *L. monocytogenes* în 2-3% din produsele testate şi aceasta a rezultat din mai mult de 40 produse comerciale în 1986 (24). O epidemie de listerioză perinatală în Noua Zeelandă a sugerat ca posibilă cale de transmisie consumul de crustacee sau peşte crud, ipoteză susținută şi de studiile FDA care au izolat *L. monocytogenes* din 4-8% din mostrele de creveți şi crabi (21). Studiile din Europa şi SUA au demonstrat că *L. monocytogenes* poate fi prezentă în mai mult de 30% din produsele crude sau proaspăt preparate din carne, 15-20% din mostrele de carne de vită şi 15-80% din măruntaie de pui (79, 80). *Epidemiile produse de tulpini multiple* sunt caracterizate prin izolarea la bolnavi de listerii variate în ceea ce priveşte serotipul, profilul izoenzimelor sau lizotipiul. Acest fapt sugerează că sursele de contaminare sunt numeroase şi că este posibilă asocierea unor particularități de receptivitate ale organismului gazdă. *Manifestarea de tip sporadic* este cea mai frecventă, apariția acestor cazuri fiind dependentă de tipul de aliment consumat, modul de preparare şi de conservare a acestuia (53, 54). În ultimii ani, numeroase țări au instituit sisteme de supraveghere activă a infecțiilor cu Listeria, care urmăresc stabilirea cât mai corectă a incidenței bolii şi depistarea situațiilor cu risc epidemic (59).

Semne clinice de recunoaştere

Infecția cu *Listeria monocytogenes* evoluează variat, de la infecții asimptomatice la forme grave (septicemii, meningoencefalite), cu mortalitate crescută (40-50%). Patogenitatea listeriilor este dependentă de rezistența organismului şi, în special, de starea imunității celulare.

Perioada de incubație variază între 4 zile şi 3 săptămâni, iar la nou-născuți 3-5 zile (56, 63). La adult şi copil predomină formele localizate, cele mai frecvente fiind cele meningiene, iar la nou-născut cele sistemice. *L. monocytogenes* are tropism marcat pentru sistemul nervos şi placentă. Peste 50% dintre manifestările clinice la adult sunt reprezentate de meningite, iar la gravidele contaminate, localizarea la nivelul placentei este frecventă. Manifestările neuromeningiene la adult se caracterizează prin trei forme clinice: meningită listeriană, meningoencefalită şi rombencefalită. Meningita cu Listeria are o frecvență de 60-70%. Simptomele sunt comune cu cele semnalate în cazul meningitelor bacteriene, dar lichidul cefalorahidian are aspect clar, predominând limfocitoza, ceea ce simulează o meningită acută de tip viral (60). Meningoencefalitele se evidențiază prin tulburări ale conştiinței, convulsii, paralizii prin interesarea structurilor bulbo-protuberanțiale şi în special a nervilor cranieni (10). LCR-ul poate fi clar sau tulbure, cu limfocitoză şi hipoglicorahie, ceea ce poate determina confuzii cu meningita tuberculoasă. Rombencefalitele sunt rare, dificil de diagnosticat, caracterizate printr-un sindrom infecțios şi meningian discret. LCR poate fi nemodificat, tabloul clinic fiind dominat de paralizii multiple ale nervilor cranieni, frecvent asociate cu un deficit motor (hemiplegie, hemipareză) şi tulburări controlaterale de sensibilitate (sindrom altern). Prognosticul în cazul formelor clinice neuromeningiene este sever, înregistrându-se o mortalitate de 25-35% din cazuri. Bacteriemiile sunt rare şi se semnalează la persoanele vârstnice cu afecțiuni preexistente (ciroză, cancer, hemopatie) sau la gravide. Simptomele sunt nespecifice şi pot să se complice cu localizări pleuropulmonare, meningiene, endocardice sau cutanate (62, 71). Formele clinice localizate se manifestă prin: endocardite infecțioase, anevrisme, pleuro-pneumopatii, colecistice, abcese hepatice, peritonite sau suprainfecția lichidului de ascită, manifestări cutanate sub formă de eritem sau abcese, faringite, adenite, cheratoconjunctivite cu o localizare simultană parotidiană sau submaxilară (18). Listerioza la gravide este dificil de depistat, cu excepția formelor rare septicemice sau meningiene. Manifestările cele mai frecvente sunt tulburările digestive, subfebrilitate izolată şi pasageră de tip viral. Diagnosticul este sugerat de asocierea la episodul febril a avortului sau a

naşterilor premature, apirexia instalându-se după expulsia produsului de concepţie (70). În absenţa tratamentului, se pot produce avorturi în primul trimestru (4%), în al II-lea trimestru (23%), naştere prematură (54%) şi numai 19% naştere la termen (42). Listerioza neonatală reprezintă 7% dintre infecţiile nou-născutului şi se poate manifesta ca o granulomatoză septică infantilă şi meningită acută supurată. Granulomatoza septică reprezintă o formă severă de infecţie sistemică, cu semne clinice caracteristice localizării conjunctivale, pulmonare, hepatosplenice şi meningiană, al cărei prognostic este rezervat. Meningita acută purulentă cu Listeria poate apărea tardiv şi după 3 săptămâni de la naşterea aparent normală, având o evoluţie frecvent letală. Listerioza pseudotifoidică sau septicemia cu Listeria poate apărea în lipsa unei porţi de intrare evidente, caracterizându-se clinic prin febră înaltă, alterarea importantă a stării generale (64). Listerioza a fost descrisă la oi, vite, porcine, cabaline, iepuri, vulpi, cobai şi numeroase rozătoare sălbatice, păsări domestice şi de captivitate, peşti, crustacee etc. (16). Infecţia encefalitică se produce prin contaminare pe cale respiratorie, iar pe cale digestivă, determină avorturi la animalele gestante. Bacteriemia cu *L. monocytogenes* poate provoca localizarea microorganismului în placentă şi ţesuturile fătului, provocând o infecţie septicemică urmată de eliminarea produsului de concepţie. *Incubaţia* poate fi cu o durată de 10-36 zile. Pătrunderea Listeriei în organism produce boala în câteva zile, cel mult 2-3 săptămâni. Manifestarea cea mai frecventă, comună la toate speciile de animale, este afectarea sistemului nervos central, alte semne ale bolii fiind diferite de la o specie la alta.

Prevenţia

Măsurile aplicate pentru prevenţia listeriozei sunt exclusiv *generale*, neexistând metode specifice şi speciale (6, 67, 69). Listerioza fiind o zooantroponoză, prevenirea bolii umane necesită un bun control al surselor animale, lichidarea acestora fiind practic dificil de realizat. În prevenţia acestei boli se aplică măsuri de: supraveghere activă epizootologică a colectivelor de animale pentru depistarea cazurilor de boală şi aplicarea diferenţiată a măsurilor de combatere; supraveghere epidemio-epizootologică şi bacteriologică la animalele domestice şi sălbatice; măsuri de protecţie a muncii în sectoarele profesionale expuse riscului de infecţie, cu supraveghere epidemiologică activă a personalului; controlul gravidelor pentru identificarea şi tratarea cât mai precoce a infecţiei în vederea eliminării riscului transmiterii la făt sau la nou-născut; depistarea sistematică a listeriozei congenitale prin examene bacteriologice ale placentei şi culturi din meconiu în toate cazurile de prematuritate sau la nou-născuţii la termen, la care antecedentele materne pot sugera o contaminare cu listeria (episod febril precedând cu câteva ore sau zile, tulburări urinare sau leucoree importantă); educaţia pentru sănătate a populaţiei privind evitarea contactelor cu animalele bolnave, respectarea normelor igienice de prevenire a îmbolnăvirilor cu poartă de intrare digestivă şi a zoonozelor, în general; continuarea investigaţiilor de epidemiologie moleculară pentru mai buna cunoaştere a agentului patogen implicat; decontaminări prevenţionale în unităţile cu risc (ferme de animale şi păsări, unităţi alimentare, restaurante de tip „fast-food" etc.) (34, 43). Atenţie tot mai mare se acordă, în prezent, controlului riguros pentru prevenirea contaminării alimentelor (producători, industria alimentară, comerţ) (72, 73, 74). Măsurile cu privire la igiena alimentară vor permite reducerea riscului contaminării cu Listeria prin evitarea consumului de lapte crud şi a derivatelor termice ale alimentelor crude de origine animală; spălarea legumelor şi a ierburilor aromatice; păstrarea (depozitarea) alimentelor crude (carne, legume) separat de alimentele preparate; spălarea mâinilor, curăţirea ustensilelor de bucătărie după manipularea alimentelor neprelucrate termic; igienizarea frecventă şi decontaminarea cu cloramină a aparatelor de refrigerare.

Combaterea

Ancheta epidemiologică şi *epizootologică* sunt efectuate de urgenţă în cazul apariţiei cazurilor de listerioză (30). Animalele bolnave *se izolează* şi se tratează cu tetracicline, sulfamide sau ser hiperimun. Se practică *decontaminarea* grajdurilor, adăposturilor pentru vite, sterilizarea biotermică a reziduurilor animaliere, decontaminarea pieilor de animale şi eventual a furajelor. Se organizează acţiuni de *dezinsecţie* şi *deratizare*. Animalele suspecte vor fi sacrificate pe platforme speciale. În cazurile cu septicemie, animalul va fi înlăturat din consum şi incinerat în totalitate, iar în formele meningoencefalitice, carnea poate fi consumată numai după ce a fost fiartă foarte bine. Nu se introduc în circuitul de consum: creierul şi coloana vertebrală împreună cu măduva spinării. Laptele va fi consumat prelucrat termic. În cazul listeriozei umane, se impun izolarea şi tratamentul în condiţii de spitalizare a bolnavului. Cazurile confirmate prin examene de laborator şi anchetă epidemiologică se raportează nominal. Decontaminarea curentă şi terminală este necesară pentru distrugerea Listeriei de pe obiecte, lenjerie etc. În unităţile zootehnice, vor fi aplicate măsurile de protecţie individuală la muncitorii expuşi contaminării, ca şi în cazul altor zoonoze (bruceloză, febră aftoasă). Se impune urmărirea gravidelor cu stări febrile, în vederea eventualei depistări a listeriozei şi tratarea acestora în cazul confirmării diagnosticului, în scopul prevenirii infecţiei fătului. Nou-născuţii contacţi cu un caz de listerioză, dar care nu prezintă semne de boală, pot fi protejaţi cu antibiotice (amoxicilină 50 mg/kg/zi, timp de 5 zile). La femei cu avorturi repetate se recomandă administrarea antibioticelor, îndeosebi în cazul persoanelor cu serologie pozitivă pentru *L. monocytogenes*.

Bibliografie

1. Baylan H.: Sur les aspects actuels des listérioses; *Bull. Acad. Nat. Med.*, 1986, 170, 779-781.
2. Becroft D.M., Farmer K., Seddon R.J. *et al.*: Epidemic listeriosis in the newborn; *BMJ*, 1971, 3, 747-751.
3. Belouni R., Rahal K.: Prospective study of *Listeria* in humans and animals; *Arch. De l'Institut Pasteur d'Algérie*, 1992, 58, 125, 144.

4. Berenguer J., Solera J., Diaz M.D. *et al.*: Listeriosis in patients infected with human immunodeficiency virus; *Rev. Infect. Dis.*, 1991, 13, 115-119.
5. Boerliu P., Racourt J., Pffaretti J.C.: Taxonomy of the genus *Listeria* by using multilocus enzyme electrophoresis; *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1991, 41, 59-64.
6. Broome C.V.: Listeriosis: Can we prevent it?; *ASM News*, 1993, 59, 444-446.
7. Buiuc T.D.: *Listeria monocytogenes*. În: *Microbiologie medicală*; U.M.F., Iaşi, 1992, 329-331.
8. Bula C.J., Bille J., Glauser M.P.: An epidemic of food-borne listeriosis in western Switzerland: description of 57 cases involving adults; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 20, 66-72.
9. Buzdugan I., Buzdugan R., Oană C. *et al.*: Metoda seroepidemiologică, mijloc de investigaţie în masă privind listerioza umană; *Microbiol.*, Bucureşti, 1970, 2, 137-140.
10. Canton Ph., Mary Th., Haen B.: Listérioses humaines: problèmes des diagnostics cliniques en neurologie et dans l'infection en général; *Méd. Mal. Infect.*, 1995, 25, 237-245.
11. Charpentier E., Gerbaud G., Jacquet C. *et al.*: Incidence of antibiotic in *Listeria* species; *J. Infect. Dis.*, 1995, 172, 277-281.
12. Ciesielski C.A., Hightower A.W., Parsons S.K.: Listeriosis in the United States 1980-1982; *Arch. Intern. Med.*, 1988, 148, 1416-1419.
13. Cossart P.: Bases génétiques et moléculaires du pouvoir pathogène de *L. monocytogenes*; *Méd. Mal. Infect.*, 1995, 25, 210-218.
14. Cossart P., Boquet P., Normark S. *et al.*: Cellular microbiology emerging; *Science*, 1996, 271, 315-316.
15. Dalton C.B., Austin C.C., Sobel J. *et al.*: An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk; *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 100-105.
16. Darie P.C., Horoviuc S.: *Listerioza animalelor domestice*; Ed. Ceres, Bucureşti, 1975.
17. Decker C.F., Simon G.L., Dibioia R.A. *et al.*: *Listeria monocytogenes* infections in patients with AIDS: Report of five cases and review; *Rev. Infect. Dis.*, 1991, 13, 413-417.
18. Domingo P., Serra J., Sambeat M.A. *et al.*: Pneumonia due to *Listeria monocytogenes*; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 787-789.
19. Ene L., Duda R., Minea L., Verdeş N. *et al.*: Frecvenţa izolării *L. monocytogenes* de la animale, din produse alimentare şi prelevate clinice umane. În: *Preocupări actuale în domeniul microbiologiei alimentare*; sub red. Livia Ene, Tipografia Univ. Tehnice „Gh. Asachi" Iaşi, 1994, 63-80.
20. Enocksson E., Wretlind B., Sterner G., Anzen B.: Listeriosis during pregnancy and in neonates; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1990, 71, 89-95.
21. Ericson H., Eklow A., Danielsson-Tham M.L. *et al.*: An outbreak of listeriosis suspected to have been caused by rainbow trout; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 2904-2907.
22. Evert D.P., Lieb L., Hayes P.S., Reeves M.V., Mascola L.: *L. monocytogenes* infection and serotype distribution among HIV infected persons in Los Angeles County, 1985-1992; *Journal of AIDS and Human Retrovirology*, 1995, 8, 461-465.
23. Farber J.M., Peterkin P.I., Carter A.O. *et al.*: Neonatal listeriosis due to cross-infection confirmed by isoenzyme typing and DNA fingerprinting; *J. Infect. Dis.*, 1991, 16, 3, 927-928.
24. Farber J.M., Peterkin P.I.: *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen; *Microbiol. Rev.*, 1991, 55, 476-511.
25. Fleming D.W., Cochi S.L., Mac Conald K.L *et al.*: Pasteurized milk as a vehicle of infection in an outbreak of listeriosis; *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 404-407.
26. Frederiksen B., Samuelsson S.: Fetomaternal listeriosis in Denmark 1981-1988; *Journal of Infection*, 1992, 24, 277-287.
27. Gaillard J.L., Gholizadeh J., Pron B.: Nouvelles approches diagnostiques dans la listériose humaine; *Méd. Mal. Infect.*, 1995, 25, 251-256.
28. Gellin B.G., Broome C.V., Bibb W.F. *et al.*: The epidemiology of listeriosis in United States – 1985; *Am. J. Epidemiol.*, 1991, 133, 392-401.
29. Goulet V., Lepoutre A. *et al.*: Epidémie de listériose en France – Bilan Final et résultats de l'enquête épidémiologique; *Bull. Epidem. Hebdom.*, 1933, 4, 13-14.
30. Goulet V.: Investigation en cas d'épidémie de listériose; *Méd. Mal. Infect.*, 1995, 25, 184-190.
31. Gray M.L., Seelinger H.P.R., Potel J.: Perinatal infections due to *L. monocytogenes*: Do these affect subsequent pregnancies?; *Clin. Pediatr.*, 1993, 2, 614-623.
32. Hess P.: *Listeria* et produits alimentaires; *Méd. Hyg.*, 1988, 46, 31900-31902.
33. Hoeprich P.D.: Listérioses et infections dues au bacille du roujet du porc. În: *Principes de médecine interne*; T.R. Harrison (coord.), 1998, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 573-575.
34. Hof H., Nichterlein T., Kretschmar M.: Management of listeriosiss; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1997, 10, 345-357.
35. Hombourger R.: La listériose humaine en France aujourd'hui; *Press. Méd.*, 1995, 24, 837-838.
36. Hou C.C., Lee Y.J., Yu K.W. *et al.*: Peritonitis due to *Listeria monocytogenes* in a patient receiving maintenance hemodialysis; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 514-516.
37. Jean D., Croize J., Hirtz P., Legeais C. *et al.*: *Listeria monocytogenes* nosocomial infection in the maternity ward; *Archives Françaises de Pédiatrie*, 1991, 48, 419-492.
38. Jensen A., Frederiksen W., Gerner-Smidt P.: Risk factor for listeriosis in Denmark, 1989-1990; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1994, 26, 171-178.
39. Jones D.: Foodborne listeriosis; *Lancet*, 1990, 336, 1171-1175.
40. Jones E.M., McCulloch S.J., Reeves D.S., Mac Gowan A.P.: A 10 year survey of the epidemiology and clinical aspects of listeriosis in a provincial English city; *J. Infect.*, 1994, 29, 91-103.

41. Jurado R.L., Farley M.M., Pereira E. *et al.*: Increased risk of meningitis and bacteremia due to *Listeria monocytogenes* in patients with human immunodeficiency virus infection; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, 224-227.
42. Lallemand A.V., Gaillard D.A., Paradis P.H., Chippaux C.G.: Fetal listeriosis during the second trimester of gestation; *Pediatric Pathology*, 1992, 12, 665-671.
43. Lepoutre-Touleman A.: Listeriosis d'origine alimentaire: mesures de prévention; *Med. Mal. Infect.*, 1995, 25, 194-196.
44. Linnan M.J., Mascola L., Lou X.D. *et al.*: Epidemic listeriosis associated with Mexican-style cheese; *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319, 823-828.
45. Lorber B.: Listeriosis; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24, 1-11.
46.Lorber B.: *Listeria monocytogenes*. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. , ediţia a V-a, Curchill-Livingstone, 2000, 2208-2215.
47. Mc.Lauchin J., Hall S.M., Velani S.K.: Human listeriosis and *pâté*: a possible association; *BMJ*, 1991, 303, 773-775.
48. Mossey R.T., Sondheimer J.: Listeriosis in patients with long-term hemodialysis and transfusional iron overload; *Am. J. Med.*, 1985, 79, 379-400.
49. Newton L., Hall S.M., Pelerin M., Mc Lauchlin J.: Listeriosis surveillance: 1991; *Communicable Disease Report*, 1992, 2, 142-144.
50. Newton L., Hall S.M., Mc Lauchlin J.: Listeriosis surveillance: 1992; *Communicable Disease Report*; 1993, 3, 144-146.
51. Pigrau C., Almirante B., Pahissa A. *et al.*: Clinical presentation and outcome in cases of Listeriosis; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, 143-144.
52. Pilly E.: Listérioses. În: *APPIT. Maladies infectieuses*, E. Pilly (coord.), Montmorency, 2M2 Ed, 1997, 314-315.
53. Pinner R.W., Schuchat A., Swaminathan B. *et al.*: Role of foods in sporadic listeriosis. Microbiologic and epidemiologic investigation; *JAMA*, 1992, 267, 2046-2050.
54. Popa A.M., Nicolae V.: Listeriozele de origine alimentară. În: *Preocupări actuale în domeniul microbiologiei alimentare*; sub red. Livia Ene, Tipografia Univ. Tehnice „Gh. Asachi", Iaşi, 1994, 52-62.
55. Portnoy D.A., Chakroborty T., Goebel W. *et al.*: Molecular determinants of *Listeria monocytogenes* pathogenesis; *Infect. Immun.*, 1992, 60, 1263-1267.
56. Riedo F.X., Pinner R.W., Tosca M. de L. *et al.*: A point-source foodborne listeriosis outbreak. Documented incubation period and possible mild illness; *J. Infect. Dis.*, 1994, 170, 693-696.
57. Rocourt J.: *Listeria* et listériose; *Centre National de Référence des Listeria, Centre Collaborateur OMS, Institut Pasteur*, Paris, France, 1994.
58. Schuchat A., Swaminathan B., Broome C.V.: Epidemiology of human listeriosis; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1991, 4, 169-183.
59. Schuchat A., Deaver K.A., Wenger J.D. *et al.*: Role of foods in sporadic listeriosis. Case-control study of dietary risk factors; *JAMA*, 1992, 267, 2041-2045.
60. Schuchat A., Robinson K., Wenger J.D. *et al.*: Bacterial meningitis in the United States in 1995; *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 970-976.
61. Schwartz B., Hexter B., Broome C.V. *et al.*: Investigation of an outbreak of listeriosis: New hypotheses for the etiology of epidemic *Listeria monocytogenes* infections; *J. Infect. Dis.*, 1989, 159, 680-685.
62. Skoberg K., Syrjanen J., Jahkola M. *et al.*: Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosupresive therapy; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 815-821.
63. Shlyakhov E.: Listériose. În: *Epidémiologie pratique*; E. Shlyakhov (coord.), Collection Fondation Marcel Mérieux, 1985, 556-560.
64. Stamm A.M., Dismukes W.E., Simmons B.P. *et al.*: Listeriosis in renal transplant recipients; Report of an outbreak and review of 102 cases; *Rev. Infect. Dis.*, 1982, 4, 665-682.
65. Swaminathan B., Rocourt J., Bille J.: *Listeria*. În: *Manual of Clinical Microbiology*, Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A. *et al.* (coord.), ediţia a VI-a, Washington DC, ASM, 1995, 341-348.
66. Tappero J.W., Schuchat D., Deaver K.A. *et al.*: Reduction in the incidence of human listeriosis in the United States. Efectiveness of prevention efforts?; *JAMA*, 273, 1118-1122.
67. Teodorovici Gr.: Listerioza. În: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 324-326.
68. Toppero J.W., Schuchat A., Deaver K.A., Mascola L., Wenger J.D.: Reduction in the incidence of human listeriosis in the United States. Effectiveness of prevention effort? The Listeriosis Study Group, *JAMA*, 1995, 273, 1118-1122.
69. Verdeş N., Ene L.: Aspecte epidemiologice ale listeriozei. În: *Preocupări actuale în domeniul microbiologiei alimentare*; sub red. Livia Ene, Tipografia Univ. Tehnice „Gh. Asachi" Iaşi, 1994, 63-68.
70. Voiculescu Gh. M.: Listerioza. În: *Boli infecţioase*, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 773-780.
71. Wenger J.D., Hightower A.W., Facklam R.R. *et al.*: Bacterial meningitis in the United States, 1986; Report of a multistate surveillance study; *J. Infect. Dis.*, 1990, 162, 1316-1623.
72.Wenger J.D., Schuchat A.: Comentary. Listeriosis in the 1990 – progress toward prevention; *Infect. Clin. Dis. Pract.*, 1991, 1, 298-299.
73. *** Lutte contre la listériose; *Relevé Epidém. Hebdom.*, 1987, 16, 109-110.
74. *** Evidence for *Listeria trans*mission by food; *Canada Disease Weekly Report*, 1989, 15, 216-220.
75. *** Human listeriosis in Canada, 1988; *Canada Diseases Weekly Report*, 1989, 15, 213-216.
76. *** Human listeriosis in Canada: Annual surveillance report – 1989; *Canada Diseases Weekly Report*, 1991, 17, 44-48.

77. *** La listériose en 1988, France; *Relevé Epidém. Hebdom.*, 1991, 5, 29-30.
78. *** Listériose: deux ans après l'épidémie due au „Vacherin Mont d'Or", Suisse; *Relevé Epidém. Hebdom.*, 1991, 5, 28-29.
79. *** Update foodborne listeriosis United States 1988-1990; *MMWR*, 1992, 41, 257-258.
80. *** Flambée de listériose en 1992, France; *Relevé Epidém. Hebdom.*, 1993, 13, 89-91.

Antraxul

Constantin Ciufecu, Viorel Prisacari

Date generale

Antraxul reprezintă una din „marile" boli infecţioase ale Antichităţii. Cele de a 5-a şi a 6-a maladii pestilenţiale descrise în Biblie par să fi fost epidemii de antrax, la om şi la animale. Descrieri ale bolii apar, la greci, hinduşi şi la romani, cu câteva decenii înainte de Hristos. În secolul al XVII-lea, Europa este afectată de o pandemie severă, denumită „molima neagră", care a cauzat moartea a peste 60.000 persoane. În 1752, Moret numeşte manifestarea cutanată „pustulă malignă", iar mai târziu, culoarea neagră va face loc denumirii de „cărbune". În secolul al XIX-lea, este descrisă morfologia agentului. Koch îşi ilustrează postulatele (relaţia boală-cauză) cu exemplul antraxului. La 1881, Pasteur şi Greenfield prepară vaccinul atenuat folosind sporii bacilului însă, în 1939, Sterne studiază şi propune vaccinul preparat dint-o tulpină vie, necapsulată şi edematogenă utilizat în profilaxie la animale şi în ziua de azi. Epidemii recente s-au descris în Zimbabwe, cu peste 6.000 de cazuri de pustulă malignă în 1979-1980, şi în Paraguay, cu 125 cazuri după sacrificarea unei singure vaci cu antrax. Actualmente, preocuparea omenirii în ceea ce priveşte antraxul se referă la utilizarea lui ca armă biologică de temut. OMS, după un scenariu propriu, apreciază că la 3 zile după lansarea a 50 kg spori, pe un front de 2 km, către un oraş de 500.000 locuitori, s-ar solda cu 125.000 infecţii şi 95.000 decese, iar prin împrăştierea din avion de-a lungul unui front de 100 km şi în condiţii meteorologice favorabile, s-ar provoca 50% decese pe o adâncime de 160 km. În 1993, un alt scenariu sublinia că, după aerosolizarea a 100 kg de spori deasupra Washingtonului, se puteau aştepta la până la 3 milioane de decese, mai mult decât mortalitatea printr-o bombă cu hidrogen, cu costuri de 26,2 miliarde de dolari pentru 100.000 persoane expuse. În 1979, un accident petrecut în laboratoarele militare de la Sverdlovsk a determinat 68 decese, din 79 cazuri, după inhalarea sporilor; au fost afectaţi numai adulţii, copiii nefiind, probabil, expuşi condiţiilor exterioare (28). Tulpina de *B. anthracis* implicată în îmbolnăvirile din SUA, determinate de acţiuni teroriste, a fost izolată în 1950, în statul Iowa, într-un laborator militar din localitatea Ames, care dat şi numele respectivei tulpini. Aceasta este mai agresivă decât tulpina Stern, dar este sensibilă la antibioticele clasice.

Antraxul este determinat de *B. anthracis*, un bacil Gram pozitiv, formator de spori, cu o rezistenţă în mediu de zeci de ani, în zone denumite „zone de antrax", în care solul este intens contaminat cu spori („câmpurile blestemate" – Pasteur). Zonele respective presupun existenţa unui sol bogat în materii organice, cu un pH sub 6 şi cu o climă caracterizată mai ales prin ploi abundente care survin după secetă; erbivorele care pasc se infectează prin soluţii de continuitate sau prin înţepăturile anumitor insecte. Sporii de antrax sunt aerosolizabili, cei cu dimensiuni de 2-6 microni (7) pătrunzând prin inhalare până în alveole. Sporii au tendinţa de agregare şi de sedimentare, aderare de sol, evitarea agregării fiind, din fericire, o dificultate tehnologică în calea utilizării sporilor ca armă biologică. Agregarea, pentru a forma doza infectantă, necesită în medie 8.000-10.000 de spori, fapt care explică raritatea antraxului prin inhalare, în zonele intens contaminate. Datele de morbiditate şi mortalitate se obţin prin supravegherea epidemo-epizootologică a teritoriului. Antraxul este o boală raportabilă nominal şi supusă anchetei epidemiologice. În ceea ce priveşte antraxul la animale, acesta este supravegheat şi raportat de reţeaua sanitar-veterinară. Informaţiile globale sunt furnizate de OMS şi FAO pe baza a ceea ce li se raportează de statele membre şi laboratoarele de diagnostic. Studiile populaţionale nu sunt utilizate, dată fiind incidenţa mică a antraxului, iar cele serologice sunt utilizate numai în cazul epidemiilor sau epizootiilor (27).

Agentul etiologic

Bacilul cărbunos (*B. anthracis*) este Gram pozitiv, imobil, aerob, facultativ anaerob, formator de spori, cu dimensiuni de 1-1,5 μm pe 5-8 μm lungime. Se prezintă în lanţuri scurte, încapsulat, în ţesuturi, sânge şi în lanţuri lungi, fără capsulă, în mediile de cultură. Sporularea apare în contact cu aerul, în decurs de câteva ore, în funcţie şi de alte condiţii (temperatură etc.). Sporii, spre deosebire de formele vegetative, sunt foarte rezistenţi la temperatură, frig, uscăciune, raze ultraviolete, decontaminanţii chimici şi produsele metabolice ale altor bacterii (22). Izolarea de la om sau animal reuşeşte uşor. Dificultăţile apar când se efectuează diagnosticul cu prelevate din sol, oase, piele, dată fiind prezenţa şi a altor bacili nepatogeni din acelaşi gen; prelevatele se suspendă în apă distilată sterilă, suspensia se încălzeşte la 62,5°/15 minute şi se însămânţează pe agar sânge, pe mediul PLET. Incubarea la 37°C, 24 ore şi 36-48 h în cazul mediului PLET (bulion cord, polimixină, lizozim, EDTA, taliu acetat). Identificarea se bazează pe absenţa hemolizei, imobilitate, fagodiagnostic şi producerea capsulei. Factorii de virulenţă (toxina, capsula) pot fi testaţi fenotipic sau prin PCR. Forma vegetativă este puţin rezistentă în mediul extern. Sporogeneza apare ca un mijloc de

supraviețuire a speciei ori de câte ori substanțele nutritive tind să se epuizeze (expunerea țesuturilor, sângelui etc. la aer). Factorul capsular este slab imunogen, și în absența toxinei tripartite, nu pare să aibă rol în inducerea protecției imune (2, 14, 18). Rolul toxinelor a fost înțeles după 1954, când s-a atribuit drept cauză a deceselor citotoxina, care apare o dată cu bacteriemia, decesul având loc chiar după dispariția bacteriemiei, ca urmare a tratamentului etiotrop. Toxina deprimă activitatea electronică a cortexului cerebral, afectând centrul respirator (anoxie, colaps cardiac, șoc, moarte subită). Antigenul protector este o proteină cu importanță în patogeneză, legându-se, foarte probabil, de un receptor celular și permițând astfel internalizarea toxinei. Antigenul protector legat de celulă este clivat cu ajutorul unor proteaze, biologic active, care se asociază, cu mare afinitate, de factorul letal și cel edematogen care determină edemul. Factorul letal acționează prin stimularea citokinelor și a efectului citotoxic asupra macrofagelor. Factorii de virulență sunt mediați de un plasmid în absența căruia bacteria devine avirulentă. Bacilii se multiplică în ganglionii limfatici, de unde diseminează septicemic. Ganglionii afectați sunt edemațiați, hemoragici, cu capilare burate de trombi, leucocite, fibrină, plachete și bacterii. Escara din pustule reprezintă o arie de necroze cu vezicule cu lichid clar în jur. Leziunile anatomopatologice care se produc după inhalarea sporilor nu justifică termenul, până nu demult în uz, de pneumonie cărbunoasă, acestea limitându-se la o mediastenită și limfadenită hemoragică toracică, fără procese pneumonice bronho-alveolare, ceea ce justifică utilizarea termenului de antrax de inhalație. După antraxul cutanat, se instalează un anumit grad de rezistență, sugerat de absența unei a doua îmbolnăviri. Studiile serologice sunt rare, dar se cunoaște că apar anticorpi antitoxici (ELISA-Western-blot), după cărbunele cutanat și cel gastrointestinal. La cei vindecați, anticorpii au fost detectați și după 25 ani, în titruri foarte scăzute.

Procesul epidemiologic

De la 20.000-100.000 cazuri anual raportate pe glob în 1958 (OMS), în 1981 s-au înregistrat doar 3.200, în 43 țări. După 1993 au fost raportate, anual, câteva sute, până la 1-2.000 cazuri. *Antraxul la animale* (cărbunele sau dalacul, în România) este *endemic* în Asia, Africa, America de Sud, Caraibe, în unele regiuni din Europa de Est și Sud, Federația Rusă, Orientul Mijlociu. Datele referitoare la incidență, în mediul rural, sunt subraportate. *Antraxul cutanat* este cel mai răspândit (90-95%), fiind localizat în acele părți ale corpului care sunt expuse (membre superioare, cap, gât, trunchi etc.), celui *gastrointestinal* revenindu-i 5-10%; cel mai rar rămâne cel *de inhalație*.

În Europa de Est, antraxul este enzootic la animale, cu foarte puține cazuri (10-20) la om. Transmiterea se produce prin modul direct, de la sursă, sau indirect, prin aerul care vehiculează sporii; aceasta are, de regulă, un caracter ocupațional, urmarea manipulării produselor animaliere contaminate cu spori (prelucrarea pieilor, lânii, părului, oaselor); riscul poate fi redus prin decontaminarea prealabilă a materiilor prime (în cazul industrializării). Transmiterea directă, de la persoana bolnavă la una sănătoasă, este posibilă, dar fără semnificație epidemiologică. Contaminarea directă sau indirectă în laborator sau nosocomial, de la pacient la personalul medico-sanitar, a fost semnalată, în 1996, China. Zooveterinarii prezintă un risc ocupațional ridicat, întrucât antraxul la animale este, de regulă, asociat cu cel la om (1985, Zimbabwe, 10.000 cazuri la animale, câteva zeci la om), infecția se produce prin contact direct cu animalele bolnave, prin manipularea carcaselor, sacrificare, tranșare etc. Incidența antraxului „industrial" (procesarea părului, pieilor, lânei, oaselor etc.) a scăzut în țările dezvoltate, ca urmare a vaccinării animalelor, sterilizarea materialelor de origine animală, alternative la produsele animale (materialele plastice), vaccinarea muncitorilor expuși și măsuri de igienă în fabrici. Antraxul nu înregistrează variații sezoniere, deși cazurile la om sunt asociate cu cele ale animalelor, care sunt mai frecvente primăvara și vara. Predominanța cazurilor la bărbați și la grupurile de vârstă 20-60 ani se explică prin contactele mai frecvente ale acestora cu sursa de origine animală sau produsele animaliere contaminate cu spori, în timpul prelucrării lor domestice sau industriale. Există puține specii rezistente la infecție. Ovinele, caprinele, bovideele, înainte de vaccinare, erau cele mai expuse unor epizootii urmate de importante pierderi economice. Antraxul produce mortalitate și printre erbivorele sălbatice. Animalele prezintă preponderent forma gastrointestinală. Erbivorele dobândesc infecția o dată cu ingestia sporilor în timpul păscutului, a consumului de furaje și apă contaminate, ori solul se contaminează prin dejecte, secreții sangvinolente, anale, nasale, bucale sau cadavrele acestora. S-a citat transmiterea prin intermediul țânțarilor și a muștelor de grajd (*Stomoxys* spp și *Tabanide*) sau prin aerosoli (14). Strânsa dependență a germenului cu gazda, intervalele lungi între 2 infecții explică stabilitatea acestuia în natură. S-a constatat existența unei diversități, urmare a evoluției moleculare a *B. anthracis*, bacterie molecular monomorfă; compararea lungimii fragmentelor de ADN, după tratare cu endonuclează și amplificare, a demonstrat stabilitatea tulpinilor africane și a celor izolate din SUA și Canada, provenite din Africa. Sporularea, germinarea și resporularea, ciclul biologic al bacilului în mediu, cunosc o cale majoră, care explică antraxul enzootic prin contaminarea mediului, epizotiile datorându-se contactului dintre animalele infectate și cele receptive. Contaminarea solului la suprafață și în profunzime (10-15 cm) are loc prin intermediul erbivorelor și al carnivorelor, care contaminează solul prin eliminarea fecală a sporilor (germeni de pasaj). Se admite existența unui ciclu și în profunzimea solului, ori de câte ori replicarea locală este favorizată de pH-ul alcalin, umiditate și prezența nutrienților (sânge, fluide organice).

Cazurile sporadice și focarele epidemice la om, prezente în zonele enzootice/hiperenzootice, se înregistrează ca urmare a utilizării și manipulării produselor animaliere provenite de la erbivorele infectate. Dacă concurența microbiană distruge formele vegetative, sporii, în schimb, pot supraviețui zeci de luni și ani (40 ani în solul insulei Gruinard din Nord-Estul Scoției). Monitorizarea prezenței bacilului în zonele vizate presupune izolarea, care este dificilă, dată fiind prezența concurenților (*B. cereus*, *B. subtilis*, *B. polimixus*) și lipsa unui mediu de îmbogățire. Cea mai sensibilă metodă de izolare rămâne inocularea cobailor sau a șoarecilor cu probe de sol după ce au fost protejați cu

ser antitetanos şi anti-gangrenă gazoasă. Utilizarea tehnicilor imunologice şi de biologie moleculară, evaluând configuraţia anticorpilor monoclonali şi a sondelor ADN, permite obţinerea de informaţii asupra ecologiei bacteriei în mediu.

Semne clinice de recunoaştere

Manifestarea clinică cea mai gravă este *antraxul de inhalaţie*; doza letală, în 50% din cazuri, variază de la 2.500 la 50.000 spori, ceea ce se traduce prin prognoza sumbră. Sporii ajunşi în spaţiile alveolare suferă liză şi distrucţie după ingestia acestora de către macrofage; cei care supravieţuiesc sunt transportaţi în ganglionii limfatici mediastinali, germinarea (5) făcându-se după 2-43 zile (cazurile de la Sverdlowsk); apoi apar rapid simptomele caracteristice. În aceste considerente, diagnosticul antraxului de inhalaţie poate fi pus numai dacă există un context epidemiologic de suspiciune (17). *Incubaţia* medie este de 3-4 zile, cu limitele cunoscute după accidentul de la Sverdlowsk (4-45 zile, cu o mediană de 9-10 zile). Debutul este bifazic, o primă fază cu simptome nespecifice (febră, dispnee, vomă, frisoane, slăbiciune, dureri abdominale şi toracice), care poate dura ore sau zile, urmată de faza a doua bruscă cu dispnee, transpiraţii, şoc. Mortalitatea se poate ridica la 89%, după date mai vechi, fiind probabil mai redusă în condiţiile actuale de terapie intensivă. Diagnosticul presupune deci suspiciunea epidemiologică (număr mare cu cazuri, alură gripală, evoluţie fulminantă, mortalitate ridicată), iar în frotiurile din sângele periferic sunt prezenţi *B. anthracis*; radiologic este evidenţiată mediastinita, hemocultura fiind pozitivă. *Antraxul cutanat* apare după ce sporii pătrund prin soluţiile de continuitate ale pielii, *incubaţia* fiind de 5-7 zile (3-10 zile). Sporii germinează, formele vegetative se multiplică, producând toxina; pot apărea simptome sistemice, semne de toxicitate, bacteriemie. Escara de culoare închisă („cărbune") este asociată cu edem şi se va elimina după vindecare, în timp de 1-2 săptămâni; limfocitoza şi limfadenita sunt prezente. Tratamentul etiotrop, instituit precoce, nu influenţează evoluţia escarei, dar scade probabilitatea apariţiei bolii sistemice. *Cărbunele gastrointestinal* apare, după contactul cu sporii, sub forma bolii orofaringiene (ulcer oral, faringian, prinderea ganglionilor limfatici, septicemie) sau forma intestinală (greţuri, vărsături, stare de rău, diaree sangvinolentă, abdomen acut, septicemie). Mortalitatea este foarte ridicată, dar poate fi redusă prin intervenţii medicale rapide; meningita cărbunoasă şi septicemia apar drept complicaţii ale oricăreia dintre cele 3 forme clinice descrise, în majoritatea cazurilor după cărbunele cutanat. Întotdeauna prognosticul este grav (29).

Prevenţia

Antibioticele şi chimioprofilacticele se utilizează rar şi doar în situaţiile când s-a ingerat carne contaminată, când au fost expuneri la doze mari de aerosoli sau în accidente de laborator. Se poate apela la administrarea profilactică, după expunere la aerosoli, de preferat ciprofloxacină, amoxicilină, doxiciclină *per os*, pe o durată de până la 60 zile. Sunt utile restricţiile la import şi controlul pentru produsele animaliere provenind din ţările unde antraxul la animale este endemic. Este eficientă decontaminarea produselor animaliere importate, folosindu-se, după caz, formolul, oxidul de etilen, autoclavarea, iradierea gama. Pentru persoanele cu risc ocupaţional se va asigura evitarea inhalării prafului care rezultă la prelucrarea materiilor prime animaliere şi utilizarea de mijloace de protecţie individuală, în condiţii de igienizare cotidiană. Antraxul gastrointestinal se previne prin interzicerea utilizării în alimentaţie a cărnurilor provenite de la animalele bolnave, sacrificate în condiţii ilegale şi care trebuie prelucrate termic riguros. Supravegherea fermelor zootehnice, imunizarea anuală a efectivelor cu vaccin Sterne, îndepărtarea cadavrelor prin incinerare sau îngropare la 2 m adâncime sunt măsuri preventionale realizate colaborativ cu zooveterinarii. Serul anticărbunos eterolog este util pentru protejarea grupurilor de risc. Anticorpii monoclonali (anti-AP, FE, FL) nu s-au dovedit protectori (18).

Vaccinoprevenţia. Vaccinul Pasteur a fost înlocuit, în 1937, cu vaccinul Sterne, preparat din sporii unei tulpini (34 F_2) edematogene care şi-a pierdut capacitatea de a-şi mai sintetiza capsula. Produsul vaccinal conţine o suspensie de spori în ser fiziologic glicerinat 50% cu 0,5% saponină, este utilizat numai la animale, deşi în fosta U.R.S.S. şi China s-a administrat şi la om. În uz pentru om, este disponibil, în SUA, vaccinul preparat din filtratul culturii unei tulpini necapsulate, neproteolitice, derivatul V770-NP1-R al tulpinii V770, adsorbit pe gel de aluminiu, sau vaccinul UK preparat din filtratul culturii precipitate a tulpinii Sterne (34F_2). Deşi sunt eficace, este greu de afirmat contribuţia acestora la scăderea incidenţei antraxului. Vaccinarea se adresează grupurilor cu risc ocupaţional care, după cele 3 administrări de bază, vor necesita revaccinări anuale. Vaccinurile recombinante, administrate parenteral, oral sau prin microcapsule, constituie deziderate. În condiţiile actuale ale ameninţării unor atacuri teroriste (12, 15, 17, 19), sunt considerate grupuri de risc şi militarii, astfel, în SUA, la 1.03.1999, acestora li s-au administrat 590.000 doze, fără a se înregistra reacţii adverse cu semnificaţie clinică. Vaccinul, experimentat ulterior pe maimuţe, s-a dovedit protector în 88% din cazuri, după o expunere la inhalarea de aerosoli, la 8,38 şi 100 de săptămâni. Deci vaccinoprevenţia rămâne o alternativă de maximă importanţă (1, 3, 4, 6, 8, 10, 13, 20, 24, 25). În spitale se practică decontaminare cu substanţe clorigene, precum şi măsurile obişnuite de izolare a bolnavilor şi de protecţie a personalului de îngrijire. În laboratoare este de dorit un nivel de protecţie de gradul 2.

Bibliografie

1. *** Surveillance for adverse events associated with anthrax vaccination: U.S. Department of Defense, 1998-2000; *MMWR*, 2000, 49, 16, 341-345.
2. Alouf J.: Implications of bacterial protein toxins in infectious and food-borne diseases; *Comptes Rendus des Séances de la Soc. Biol.*, 1998, 192, 3, 485-502.
3. Baillie L.W., Fowler K., Turnbull P.C.: Human immune responses to the UK human anthrax vaccine; *J. Applied Microbiol.*, 1999, 87, 2, 306-308.

4. Barnard J.P., Friedlander A.M.: Vaccination against anthrax with attenuated recombinant strains of Bacillus anthracis; *Infection & Immunity*, 1999, 67, 2, 562-567.
5. Brachman P., Kaufmann A.F.: Antrax. În: *Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control*; Alfred S. Ewans, Philip S. Brechman (coord.), 1998, 95-107.
6. Cataldi A., Mock M., Bentancor L.: Characterization of *Bacillus anthracis* strains used for vaccination; *J. Appl. Microbiol.*, 2000, 88, 4, 648-654.
7. Cieslak J.Th., Eitzen E.M.Jr.: Clinical and Epidemiologic Principles of Anthrax; *Emerg. Inf. Dis.*, 1999, 5, 4, 551-555.
8. Demicheli V., Rivetti D., Deeks J.J. *et al.*: The effectiveness and safety of vaccines against human anthrax: a systematic review; *Vaccine*, 1998, 16, 9/10, 880–884.
9. Duesbery N.S., Vande Woude G.F.: Anthrax toxins; *Cell. Molec. Life Sci.*, 1999, 55, 12, 1599-1609.
10. Friedlander A.M., Pittman P.R., Parker G.W.: Anthrax vaccine: evidence for safety and efficacy against inhalational anthrax; *JAMA*, 1999, 282, 22, 2104-2106.
11. Guidi-Rontani C., Pereina Y., Ruffie S. *et al.*: Identification and characterization of a germination operon on the virulence plasmid pXO1 of *Bacillus anthracis*; *Molec. Microbiol.*, 1999, 33, 2, 407-414.
12. Inglesby T.V., Henderson D.A., Bartlett J.G. *et al.*: Anthrax as a biological weapon: medical and public health management; *JAMA*, 1999, 281, 18, 1735-1745.
13. Jefferson T., Demicheli V., Deeks J. *et al.*: Vaccines for preventing anthrax; *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2), CD000975, 2000.
14. Keim P., Kalif A., Schupp J. *et al.*: Molecular evolution and diversity in Bacillus anthracis as detected by amplified fragment length polymorphism markers; *J. Bacteriol.*, 1997, 179, 3, 818-824.
15. Lew B.D.: *Bacillus antracis* (Antrax). În: *Principles and Practice of Infectious Disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2215-2220.
16. Leggiardo R.J.: The threat of biological terrorism: a public health and infection control reality; *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2000, 21, 1, 53-56.
17. Keim M., Kaufmann A.F.: Principles for emergency response to bioterrorism; *Annals Emerg. Med.*, 1999, 34, 2, 177-182.
18. Little S.F., Ivins B.E., Fellows P.F., Friedlander A.M.: Passive protection by polyclonal antibodies against Bacillus anthracis infection in guinea pigs; *Infect. Immun.*, 1997, 65, 12, 171-175.
19. Michel P., Attree O., Mage R. *et al.*: Natural biological risks and military biological risks; *Ann. Pharm. Françaises*, 2000, 58, 1, 29-34.
20. Nass M.: Anthrax vaccine. Model of a response to the biologic warfare threat; *Infect. Dis. Clin. North Amer.*, 1999, 13, 1, 187-208.
21. Park S., Leppla S.H.: Optimized production and purification of *Bacillus anthracis* lethal factor; *Protein Expression and Purification*, 2000, 18, 3, 293-302.
22. Guinn P.C., Turnbull P.C.B.: Antrax. În: *Microbiology and Microbial Infectious, Bacterial Infections*; Topley and Wilson (coord.), vol. 3, Ed. W.J. Hausler Jr., Max Sussman, Oxford University, New York, 1998.
23. Shafazand S., Doyle R., Ruoss S. *et al.*: Inhalational anthrax. Epidemiology, diagnosis, and management; *Chest*, 1999, 116, 5, 1369-1376.
24. Singh Y., Ivins B.E., Leppla S.H.: Study of immunization against anthrax with the purified recombinant protective antigen of *Bacillus anthracis*; *Infect. Imm.*, 1998, 66, 7, 3447-3448.
25. Stepanov A.V., Marinin L.I., Vorob'ev A.A.: Aerosol vaccination against dangerous infectious diseases; *Vestnik Rossiiskoi Akad. Med. Nauk*, 1999, 8, 47-54.
26. Turnbull P.C., Lindeque P.M., Le Roux J. *et al.*: Airborne movement of anthrax spores from carcass sites in the Etosha National Park, Namibia; *J. Appl. Microbiol.*, 1998, 84, 4, 667-676.
27. * * * Anthrax: Memorandum from a WHO meeting; *Bull. WHO*, 1996, 5, 465-470.
28. * * * Bioterrorism alleging use of anthrax and interim guidelines for management – United States, 1998; *MMWR*, 1999, 48, 69-74.
29. * * * Human igestion of *Bacillus anthracis* – contaminated meat – Minnesota, August, 2000; *MMWR*, 2000, 49, 36, 813-816.

Boala Rosenbach

Doina Azoicăi

Date generale

Erizipeloidul Rosenbach (ER) este o boală infecţioasă determinată de un bacil Gram pozitiv, care produce leziuni cutanate caracteristice şi, în situaţii rare, forme septicemice sau cronice, cu localizare endocardică şi articulară.

Denumită şi rujetul porcului (brâncă), boala a fost cunoscută după izolarea agentului patogen, pentru prima dată în 1878, de la şoarece, de către Koch şi, ulterior, în 1882, de la porc, de către Pasteur şi Thilier (6). Löffler stabileşte, în 1886, că acest microorganism, care produce modificări cutanate la animal, poate fi patogen pentru om, fapt demonstrat în 1909, de către Rosenbach, care îl evidenţiază din leziunile tegumentare umane (9). Pentru a se evita confuzia cu erizipelul, Rosenbach îl denumeşte erizipeloid (11).

Boala are o răspândire universală, fiind semnalată prezenţa microorganismului care o produce, sub formă de comensal sau patogen, la diverse specii de vertebrate sau nevertebrate. Prin faptul că sursa importantă o constituie animalul contaminat şi, dintre acestea, în principal, porcul, erizipeloidul Rosenbach poate apărea ca o zooantroponoză cu caracter ocupaţional. Manifestată sub formă sporadică, dar şi epidemică printre animale şi persoanele care lucrează în sectoare zooveterinare, boala poate constitui o problemă importantă medicală şi economică.

Agentul etiologic

Erysipelothrix rhusiopathie este un bacil Gram pozitiv, imobil, necapsulat şi nesporulat, poate fi frecvent confundat cu alţi bacili Gram-pozitiv: *Listeria monocytogenes, Actinomyces (Corynebacterium) pyogenes* şi *Arcanobacterim (Corynebacterium) haemolyticum* (8). Are dimensiuni de 0,2-0,4 µm diametru şi o lungime de 0,8-2,5 µm. Se dezvoltă pe medii aerobe sau facultativ anaerobe. Coloniile, care variază în funcţie de pH-ul culturii sau temperaturii de inoculare, pot avea forme diferite, prin gruparea microorganismului în lanţuri scurte, perechi sau luând o configuraţie în V. După menţinerea timp de 24 ore, la 37°C, coloniile formate sunt de dimensiuni mici, transparente, cu suprafaţă netedă. Numeroase tulpini pot produce hidrogen sulfurat, ceea ce este important de constatat pentru stabilirea diagnosticului de laborator (9). În sânge-agar poate induce α-hemoliză. Infecţia experimentală produsă la şoarece şi porumbel este mortală (13).

Agentul patogen este rezistent la acţiunea factorilor externi, rezistând în cadavre 3-4 luni, carne afumată peste 5 luni, iar în medii de cultură, în absenţa luminii şi oxigenului, peste 50 de ani. Este sensibil la decontaminanţii chimici, iar fierberea incompletă nu-l distruge.

Structura antigenică este variată, fiecare tulpină deţinând un antigen termostabil şi 1-2 antigene termolabile.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen o constituie unele animale, păsări şi peşti (porci, peşti, crustacee, păsări, şoareci, şobolani), care contaminează receptivii prin contactul direct sau cu produsele lor (piei, făină de oase).

Moduri şi căi de transmitere. *E. rhusiopathiae* pătrunde în organism printr-o leziune preexistentă la nivelul dermului, ceea ce determină formarea unei plăci erizipeloide. A fost raportat un număr redus de cazuri de bacteriemie cu localizare endocardică în urma ingestiei de carne de porc contaminată şi neprelucrată termic (9). Nu a fost confirmată transmiterea interumană.

Receptivitatea este generală, dar cel mai frecvent sunt afectate persoanele cu risc ocupaţional, care manipulează carnea de porc sau păsări, peşti, crustacee. Un factor important în declanşarea bolii îl constituie prezenţa unor soluţii de continuitate la nivelul tegumentelor, care permit pătrunderea agentului patogen în organism şi producerea de neuraminidază şi hialuronidază. Activitatea acestor enzime este corelată cu virulenţa *E. rhusiopathiae*, ceea ce explică rolul patogen al acestuia în producerea leziunilor artritice, trombocitopenia şi vasculitele trombotice la nivelul endoarteriolelor (3).

Manifestarea procesului epidemiologic poate fi sporadică sau sub formă de epidemii, mai ales în sectoarele veterinare, piscicole sau în crescătoriile de păsări.

Semne clinice de recunoaştere

Incubaţia poate avea o durată variabilă între 1 şi 2 zile şi 3 şi 4 zile. *Debutul şi perioada de stare* se caracterizează prin semne clinice specifice celor trei forme de manifestare ale bolii: erizipeloidul Rosenbach sau dermita acută, exantem cutanat difuz cu simptome sistemice şi bacteriemia asociată localizării endocardice (10).

Dermita este o celulită subacută care constituie cea mai frecventă manifestare a infecţiei cu *Erysipelothrix* la om. Exantemul este maculo-papulos, fără vezicule, bine delimitat de ţesutul sănătos, are culoare roşu-purpurie şi se localizează în jurul porţii de intrare. Apariţia exantemului poate fi precedată sau însoţită de o senzaţie de arsură, prurit sau tensiune, cu extindere şi la articulaţiile din vecinătate, care devin dureroase şi tumefiate.

Propagarea centrifugă a acestor fenomene, cu punct de plecare „poarta de intrare", se produce în 1-2 zile, progresiv, cu 1-2 cm în 24 de ore, şi devine mai rapidă la nivelul proximal faţă de cel distal. Atingerea celei de a III-a falangă este rară. În cursul extinderii, leziunea iniţială dispare fără descuamaţie sau supuraţie. Semnele

generale sunt minore şi se poate înregistra adenopatia sau limfangita regională. Vindecarea se produce spontan, fără tratament, în aproximativ trei săptămâni, iar recidivele sunt posibile. *Forma cutanată difuză* se manifestă ca o dermită migratoare, este rară şi debutează cu o leziune violacee care progresează proximal la nivelul zonei de inoculare sau spre articulaţii şi uneori poate avea un aspect urticarian şi, eventual, evoluează spre forme artritice. Artritele cu *E. rhusiopathiae* pot avea punctul de plecare fie de la un placard erizipeloid, fie ca urmare a unei septicemii cu bacilul rujetului porcului. Agentul patogen nu a fost izolat din lichidul de puncţie articulară la numărul mic de cazuri raportate.

Infecţia sistemică este puţin frecventă şi poate să se complice cu o localizare endocardică valvulară (60%) (1). Cazurile semnalate au relevat o preponderenţă a leziunilor la sexul masculin, reflectând riscul posibil ocupaţional mai crescut la aceştia şi o localizare predilectă la nivelul valvelor aortice. Letalitatea de 38% a fost mai crescută decât în cazul endocarditelor cu alte etiologii (20%) (2, 4). *Complicaţiile* acestor forme clinice de infecţie cu *Erysipelothrix* pot fi: insuficienţă cardiacă congestivă, abcesul miocardic, perforaţia valvulară, meningita, glomerulonefrita (5). Forma de bacteriemie fără endocardită a fost raportată în special la gazdele imunocompromise (7).

Prognosticul este dependent de gravitatea atingerii valvulare, tratamentul cu penicilină considerându-se eficace în prezenţa unui diagnostic precoce şi a terapiei chirurgicale asociate (10).

Prevenţia

Măsurile generale de prevenţie sunt comune cu cele aplicate în zooantroponozele ocupaţionale, urmărindu-se reducerea riscului de contaminare a omului de la animale, peşti, păsări bolnave sau purtătoare, care constituie sursele potenţiale de *Erysipelothrix.* Acestea constau în utilizarea materialului de protecţie (mănuşi) în timpul activităţii de manipulare a animalelor sau a produselor lor, decontaminarea corectă a zonelor unde sunt îngrijite acestea. *Prevenţia specifică* este aplicată pentru evitarea declanşării bolii la animale, prin utilizarea unor vaccinuri viu atenuate (12). Nu sunt disponibile vaccinuri pentru protecţia omului.

Bibliografie

1. Gorby G.L., Placock J.E.: *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis; Microbiologic, epidemiologic and clinical features of an occupational disease; *Rev. Infect. Dis.*, 1988, 10, 317-325.
2. Grausden W.R., Eykyn S.J.: *Erysipelothris rhusiopathiae* endocarditis; *Rev. Infect. Dis.*, 1988, 10, 1228-1230.
3. Grieco M., Sheldon C.: *Erysipelothrix rhusiopathiae*; *Ann. N. J. Acad. Sci.*, 1970, 174, 523-532.
4. Hayek L.J.: *Erysipelothrix* endocarditis affecting a porcineheart valve; *J. Infect.*, 1993, 27, 203-204.
5. Hill D.C., Ghassemian J.N.: *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis. Clinical features of an occupational disease; *South. Med. J.*, 1997, 90, 1147-1148.
6. Oeprich P.D.: Listérioses et infections dues au bacille du rouget du porc. În: *Principes de médecine interne*; T.R. Harrison (coord.), Médecine-Sciences, Flammarion, 1992, 573-575.
7. Oguibene F.P., Cunnion R.E., Gill V. *et al.*: *Erysipelothrix rhusiopathiae* bacteriemia presenting as septic shock; *Am. J. Med.*, 1985, 78, 861-864.
8. Rebodi A.C., Farrar W.E.: The genus *Erysipelothrix*. În: *The prokeryotes*, Balows A, Truper H.B., Dworkin M. (coord.), New York, Springer-Verlag, 1992, 1629-1642.
9. Reboli A., Farrar W.E.: *Erysipelothrix rhusiopathiae*. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.M., Dolin R., ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2226-2227.
10. Roberson J.M., McDougall R, van der Valk S. *et al.*: *Erysipelothrix rhusiopathiae*: An uncommon but ever present zoonosis; *Pathology*, 1998, 30, 391-394.
11. Rosenbach F.J.: Experimenelle, Morphologische und Klinissche Studie über die Krankheitser-regenden Mikroorganismen des Schweinerotlauf, des Erysipeloids und der Mäsesepsis; *Z. Hyg. Infektionskr.*, 1909, 63, 343-369.
12. Takahashi T., Tahagi M., Sawada T.: Cross protection in mice and swine immunizer with live erysipelas vacccino to challenge exposure with strains of *Erysipelothrix rhusiopathiae* of various serotypes; *Am. J. Vet. Res.*, 1984, 45, 2115-2118.
13. Voiculescu M. Gh.: Erisipeloidul Rosenbach. În: *Boli Infecţioase*, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 780-782.

Infecțiile cauzate de meningococ

Doina Azoicăi

Date generale

Neisseria meningitidis (*N mg*) este un microorganism comensal al orofaringelui care poate determina o patologie variată, în particular septicemii şi meningite, manifestate sub formă de cazuri sporadice şi epidemii.

Meningita meningococică (febra cerebrospinală epidemică) a fost descrisă de Willis, în 1661, şi, la Geneva, de Vieusseaux, în 1805, în urma apariției unor epidemii. În 1887, Weichselbaum izolează meningococul din lichidul cefalorahidian (LCR) şi stabileşte legătura cu caracterul epidemic al acestei infecții. Ulterior, Kiefer (1896), Albrecht şi Ghon (1901) raportează prezența meningococului la nivelul orofaringelui la persoanele sănătoase, fiind demonstrată astfel starea de purtător sănătos în cursul contaminării cu meningococ. Dopter recunoaşte, în 1909, existența mai multor serotipuri de agent patogen şi, în anul 1913, Flexner pune bazele terapiei cu ser antimeningococ (2).

Pe fondul unor manifestări epidemice extinse, semnalate în anii 1928-1930 şi ulterior în 1941, este inițiată terapia cu sulfamide, introdusă pentru prima dată în 1937, care constituie o contribuție esențială la modificarea situației epidemiologice generale. Alături de avantajul că au permis înlocuirea seroterapiei, sulfamidele au avut o contribuție importantă în acțiunile de prevenție prin eradicarea stării de purtător, mai ales în grupurile populaționale cu risc. Rezultatele prevenției şi terapiei cu antibiotice au fost confirmate prin scăderea importantă a morbidității şi mortalității prin infecția cu meningococ (1).

Rezistența *N mg* la sulfamide, semnalată de către Schoenback şi Phair, în 1941-1943, şi emergența tulpinilor care au produs epidemii de gravitate importantă, în 1963, au determinat reconsiderarea posibilităților de prevenție în infecția cu meningococ, prin finalizarea cercetărilor pentru prepararea de vaccinuri (3). Inițial, imunoprevenția specifică în infecția cu serogrupul A şi C a deschis perspectiva obținerii unor preparate care să asigure o protecție şi pentru alte tulpini circulante (B, Y, W-135), rămânând însă de perfecționat atât structura vaccinală în sine, cât şi strategia de aplicare în populație.

Infecțiile cu meningococ sunt o cauză importantă de creştere a morbidității şi mortalității infecțioase în întreaga lume, fiind implicate în producerea meningitei bacteriene la populația de 2-18 ani. Se estimează că în SUA jumătate din cele 2.600 cazuri de meningită înregistrate anual sunt determinate de meningococ (68) (Fig. 1).

Anterior introducerii seroterapiei şi a descoperirii sulfamidelor sau a antibioticilor, rata fatalității prin bolile meningococice se ridica la o valoare de 70% din cazuri (Fig. 2). În prezent, se situează la 7-19% pentru toate formele clinice şi de 18-53% în cazul meningococcemiei.

După etiologia meningitelor, se remarcă implicarea diferită a unor agenți patogeni, apreciată la 100.000 loc., în proporție de 1,14 pentru *Streptococcus pneumoniae*, 0,60 pentru *N. meningitidis* şi 0,18 pentru *Haemophilus influenzae* tip b (5). La copiii de 1-23 de luni, *S. pneumoniae* este responsabil de 45% din cazuri, iar *N. meningitidis* de 31% dintre aceştia. Populația de 2-19 ani este afectată în 62% de cazuri de infecție cu *S. pneumoniae* şi 48% de *N. meningitidis*.

Serogrupurile C, Y, B şi W-135 au o răspândire variabilă de 39, 32, 24 şi respectiv 4% (6). Incidența infecțiilor endemice cu meningococ variază între 1 şi 3 cazuri la 100.000 loc. în SUA, Anglia, Scoția şi

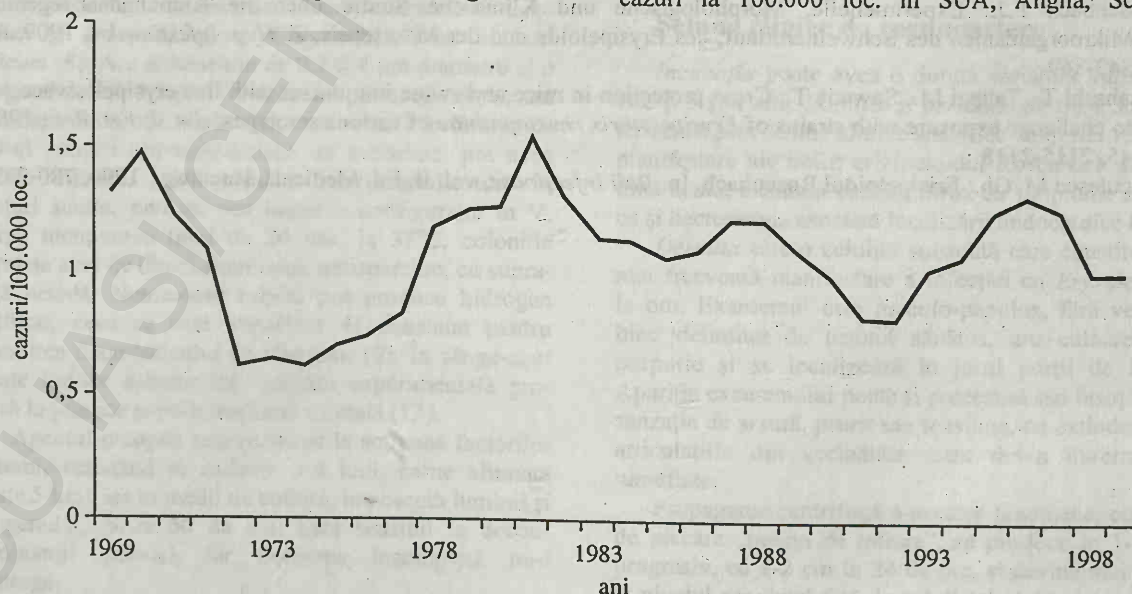


Fig. 1. *Incidența infecției cu meningococ în ultimele 4 decenii în SUA* (MMWR, *2001, 48, 53-68)*

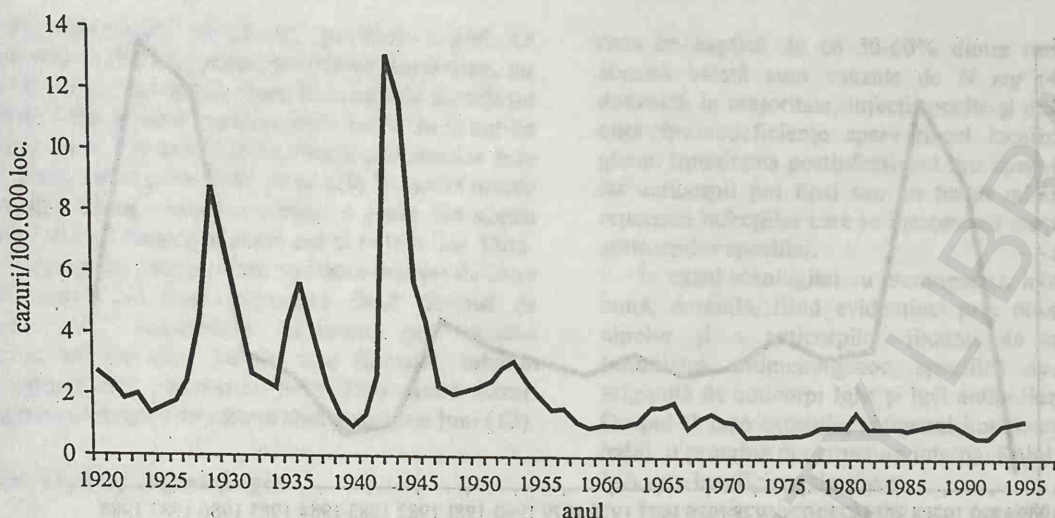


Fig. 2. *Incidența infecțiilor cu meningococ în SUA, pe o perioadă de peste 7 decenii (1920-1995) (după M.L. Lepow* et al., *1999 – 28)*

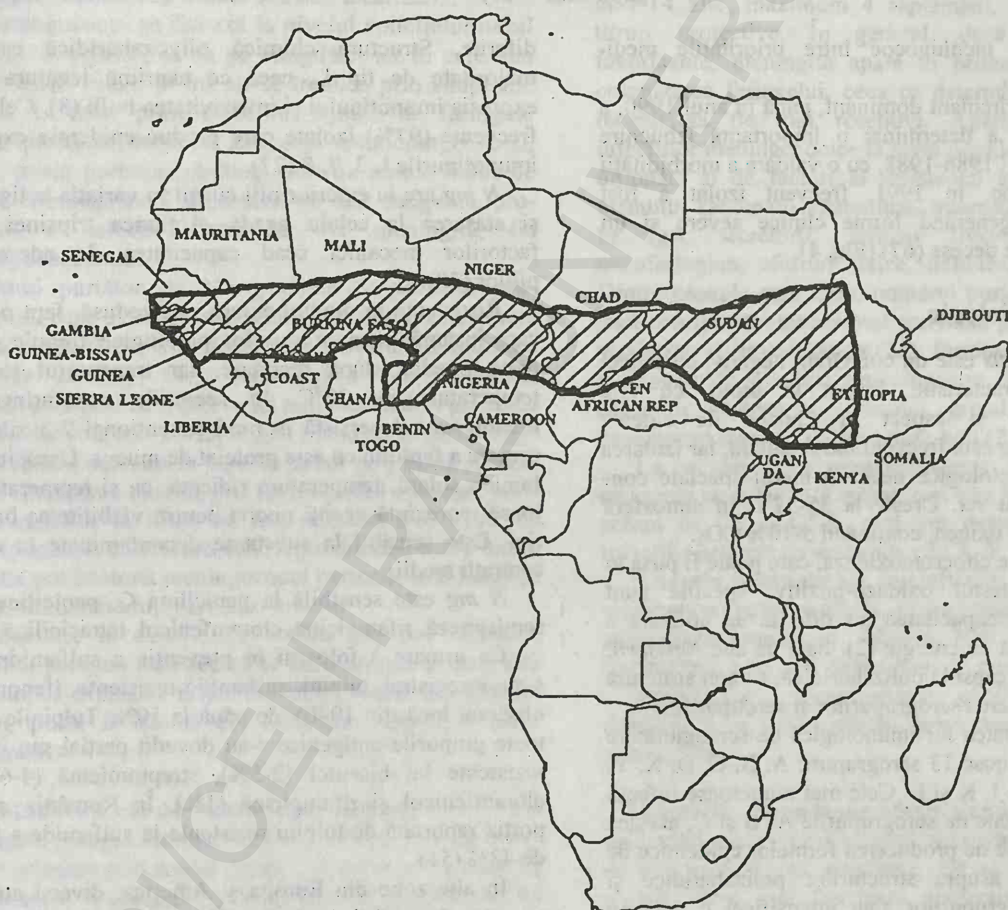


Fig. 3. *Zona de centură meningitică din Africa Subsahariană* (MMWR, *46, RR - 5, 1997 – 65)*

Scandinavia și de 10-25 cazuri/100.000 loc. în țările în curs de dezvoltare (50). Rata îmbolnăvirilor înregistrate în cursul unor epidemii variază între 4 și 1.000 cazuri la 100.000 locuitori, iar a deceselor este raportată la 7-14%, cu precizarea că ea poate fi subestimată în țările cu nivel economic scăzut.

Epidemiile recente din Africa, fostele state ale Uniunii Sovietice și Norvegia justifică faptul că această infecție rămâne o problemă importantă de sănătate publică (2, 13).

Reemergența meningitei cu *N mg* în Africa subtropicală („centura de meningită cerebro-spinală a Africii"), precum și valurile epidemice din ultimele decenii din vestul și nordul Europei sau în America de Sud ridică mari probleme în ceea ce privește supravegherea mondială a acestor infecții (28) (Fig. 3).

În România, meningita cu meningococ nu înregistrează o morbiditate mult crescută față de a altor boli infecțioase, dar gravitatea acestor afecțiuni și în special a formelor septicemice plasează, în ansamblu, patologia

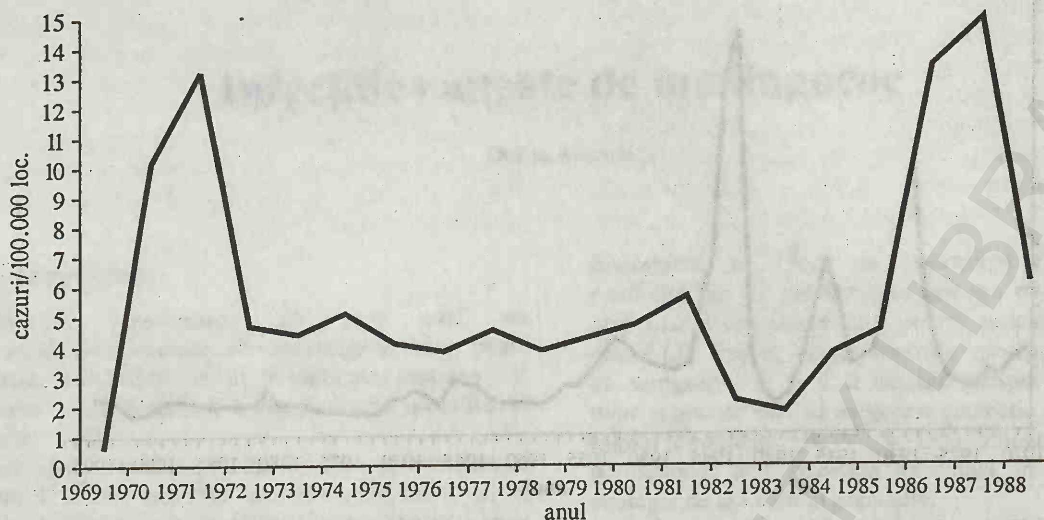


Fig. 4. *Morbiditatea prin meningită cu meningococ în perioada 1968-1988, în România (după* MSF – *67)*

determinată de meningococ între prioritățile medicale (25).

Serogrupul circulant dominant, până în anul 1990, a fost A. Acesta a determinat o importantă izbucnire epidemică în anii 1986-1988, cu o valoare a morbidității de $11{,}4^0/_{0000}$ loc. În 1991, frecvent izolat a fost serogrupul B, generând forme clinice severe și un număr crescut de decese (67) (Fig. 4).

Agentul etiologic

N. meningitidis este un coc Gram negativ, cu aspect microscopic caracteristic, așezat în diplo, cu fețe adiacente plate și aspect în „boabe de cafea". Localizarea *N mg* este frecvent intracelulară, iar izolarea din produsele patologice necesită medii speciale conținând sânge sau ser. Crește la 35-37°C în atmosferă umedă, săracă în oxigen, conținând 5-10% CO_2.

N mg produce citocromoxidază, care poate fi pusă în evidență prin testul oxidazo-pozitiv; speciile sunt diferențiate prin capacitatea lor diferită de utilizare a glucozei ca sursă de energie (2). Față de alte *Neisserii, N mg* prezintă o capsulă polizaharidică, a cărei structură permite diferențierea serogrupurilor și serotipurilor.

După capacitatea lor imunologică de seroaglutinare a acestora, se cunosc 13 serogrupuri: A, B, C, D, X, Y, Z, E, W-135, H, I, K și L. Cele mai numeroase infecții umane sunt cauzate de serogrupurile A, B și C, acestea fiind responsabile de producerea formelor epidemice de boală. Studiile asupra structurilor polizaharidice și clasificarea serogrupurilor s-au intensificat o dată cu creșterea interesului pentru obținerea preparatelor vaccinale. Mai recent, creșterea frecvenței cazurilor produse de serogrupul Y și W-135 au determinat noi cercetări asupra structurii polizaharidice capsulare (20).

În ultimii 25 de ani, îmbolnăvirile înregistrate în Europa au fost produse, în principal, de serogrupul B, în Europa de Vest, și A, în Europa de Est. Serogrupul C a fost întâlnit, de obicei, în zonele dominate de serogrupul B.

Membrana externă a *N mg* are o structură asemănătoare cu a altor bacterii Gram-negativ. Aceasta conține un număr de antigene somatice, cu rol important în mecanismele patogene și imunogene (39). Mandrell și Zollinger (31) au demonstrat existența a 12 serotipuri diferite. Structura chimică oligozaharidică este în majoritate de tip L, ceea ce exprimă legătura între expresia imunotipului și invazivitatea bolii (8). Cele mai frecvente (97%) izolate care produc epidemie exprimă imunotipurile L 3, 7, 8 (27).

N mg are la exterior pili cu rol în variația antigenică și atașarea la celula gazdă. Acțiunea tripsinei și a factorilor mecanici scad capacitatea de aderare a pililor (38).

Rezistența în mediul extern este redusă, fapt pentru care însămânțarea produselor patologice trebuie efectuată imediat după recoltare, iar transportul lor, la temperatura de 37°C. În secrețiile nazofaringiene, meningococul persistă în mod excepțional 2-3 zile, ca urmare a faptului că este protejat de mucus. Uscăciunea, lumina solară, temperatura ridicată, ca și temperaturile joase reprezintă agenți nocivi pentru viabilitatea bacteriei. Este sensibil la substanțe decontaminate în concentrații medii.

N mg este sensibilă la penicilina G, peniciline de semisinteză, rifampicină, cloramfenicol, tetraciclină.

Ca urmare a folosirii în prevenție a sulfamidelor, s-au înregistrat tulpini sulfamido-rezistente (fenomen observat încă din 1940), de până la 50%. Tulpinile din toate grupurile antigenice s-au dovedit parțial sau înalt rezistente la: biseptol (2-5%), streptomicină (4-6%), cloramfenicol și rifampicină (1%). În România, proporția raportată de tulpini rezistente la sulfamide a fost de 48% (51).

În alte zone din Europa și America, diverși autori raportează o rezistență de 20-25%, iar în Africa, 30-60% tulpini sulfamido-rezistente. Această proporție mare de tulpini rezistente la sulfamide, în Africa, este atribuită utilizării sulfamidelor în prevenție și tratament, realizând o selecție de mutante sulfamido-rezistente. Pragul rezistenței la sulfamide se consideră, după experții OMS, a fi concentrația de 50 mcg/ml (32).

Prevalența tulpinilor sulfamido-rezistente variază nu numai în funcție de teritoriu, dar și în raport cu preparatul de sulfamidă utilizat. Penicilina și ampicilina, încă foarte active pentru majoritatea tulpinilor de *N mg*, sunt folosite frecvent în terapie. Totuși, în unele țări ca Spania, Anglia și Grecia, s-au semnalat tulpini cu sensibilitate redusă la acestea (29).

N mg realizează starea de purtător, astfel că interepidemic 2-3% din populaţie devine purtătoare, iar apariţia cazurilor sporadice duce la creşterea portajului de până la 40% printre contacţi şi de 100% în situaţiile epidemice (49). Cu toate că frecvenţa purtătorilor este atât de înaltă, prevalenţa bolii nu se află în raport numai cu starea de portaj, deoarece numai o parte din aceste tulpini au acelaşi fenotip precum cel al bolnavilor. Diseminarea agentului patogen este realizată mai rar de către bolnavi, rolul cel mai important fiind deţinut de purtători (21). Numeroase persoane pot rămâne purtătoare ani de zile, dar cel mai frecvent, infecţia orofaringiană este tranzitorie şi în 75% dintre cazuri meningococul dispare în câteva săptămâni sau luni (12).

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de *omul bolnav* cu rinofaringită (cu manifestări tipice, dar mai frecvent inaparente) şi mai puţin de bolnavul cu meningită, meningococcemie sau alte localizări.

Meningococul se fixează la nivelul epiteliului nazal şi cel al faringelui, şi nu pe amigdale, iar în cele mai multe cazuri prezenţa lui nu se traduce prin simptome clinice, ci doar printr-o formă uşoară de faringită. Aceste persoane dezvoltă anticorpi antimeningococ şi, astfel, devin purtători sănătoşi. Într-un număr redus de cazuri, meningococul difuzează pe cale sangvină, provocând o infecţie sistemică, fie meningită, fie meningococcemie.

Omul purtător de *N mg* poate fi: *purtător preinfecţios*, care diseminează agentul etiologic câteva zile fără a putea fi depistat decât prin investigaţii speciale, *purtător sănătos*, care diseminează 1-2 săptămâni agentul patogen, cu o frecvenţă mai crescută în perioada interepidemică, sau *purtător fost bolnav*. Purtătorii foşti bolnavi sunt persoanele care au trecut prin boală şi care, după vindecarea clinică, mai reţin agentul etiologic perioade variabile de timp, cel mai mult până la 3 luni de zile (purtători convalescenţi). Aproximativ 1-2% dintre aceştia pot cantona meningococul perioade mai lungi de timp, fiind denumiţi *purtători cronici*.

Sursele, în funcţie de natura lor, pot disemina agentul patogen prin secreţiile nazofaringiene, mai ales în timpul expirului forţat din tuse, vorbit sau strănut. *N mg* poate fi izolată din LCR sau sânge, în cazul viremiei.

Moduri şi căi de transmitere. Meningococul, fiind un agent patogen cu rezistenţă redusă în mediu, se transmite prioritar prin *modul direct*, respectiv prin transferul de la surse la receptivi pe distanţe mici şi durate scurte de timp (concentrare spaţială şi temporală). De aceea, aglomeraţiile favorizează apariţia infecţiei cu meningococ. Produsul patologic care vehiculează meningococul de la surse la receptivi este reprezentat de secreţiile căilor respiratorii superioare (picăturile Flügge).

În condiţii particulare, meningococul se poate transmite şi prin *modul indirect*, folosind drept cale de transmitere unele obiective, aerul sau mâinile recent contaminate.

Receptivitatea. Nu este generală, fiind puternic dependentă de rezistenţa nespecifică. Unii dintre copiii în vârstă de până la 6 luni de zile sunt protejaţi de anticorpii materni. Copiii de 6-12 luni sunt intens receptivi, ceea ce explică de ce 50-60% dintre meningitele la această vârstă sunt cauzate de *N mg* (49). Adulţii dezvoltă, în majoritate, infecţii oculte şi numai în cazul unor imunodeficienţe apare riscul localizării meningiene. Imunitatea postinfecţioasă are intensitate redusă, iar anticorpii pot lipsi sau au titruri mici, favorizând repetarea infecţiilor care se însoţesc cu creşterea titrului anticorpilor specifici.

În cazul meningitei cu meningococ, imunitatea este bună, durabilă, fiind evidenţiată prin prezenţa aglutininelor şi a anticorpilor fixatori de complement. Imunitatea antimeningococ, specifică de grup, este asigurată de anticorpi IgM şi IgG antipoliozid capsular. Grupul B face excepţie, antigenul imunizant fiind, probabil, o proteină din structura internă. Rolul anticorpilor IgA este insuficient clarificat.

Imunitatea postvaccinală este durabilă pentru 3-5 ani, iar revaccinarea determină o creştere semnificativă a titrului anticorpilor specifici.

După fixarea meningococului la nivelul faringelui, la 7-14 zile, maximum 4 săptămâni, anticorpii ating titruri protective. În general, dacă sunt condiţii favorizante, meningita apare în primele 7 zile după colonizarea faringelui, ceea ce determină ca purtătorii recenţi să fie mai receptivi. Apariţia şi evoluţia infecţiilor meningococice la nivel populaţional este condiţionată şi de factori ai rezistenţei generale a organismului (anomalii anatomice, traumatisme, deficienţe în IgA secretorii, infecţii frecvente la nivel nazofaringian, eforturi fizice, deficienţe nutriţionale). Dintre cauzele care cresc numărul purtătorilor sănătoşi sunt menţionate: tabagismul activ sau pasiv şi infecţiile virale sau cu mycoplasma (28). Producerea unor epidemii severe de infecţie cu meningococ, după perioade de circulaţie intensă a virusului gripal A sau B, a demonstrat legătura dintre aceste boli (7, 23, 34).

La persoanele cu imunodeficienţe, riscul infecţiilor recurente cu *N mg* este major, mai ales la cei cu un nivel scăzut de C3 şi C5-9, care vor dezvolta frecvent şi infecţiile primare cu serogrupurile X, Y, Z, W-135 (42).

Cauzele frecvente ale receptivităţii crescute pentru meningococ sunt: asplenia, hipogamaglobulinemia sau agamaglobulinemia şi infecţia HIV. Aceşti factori favorizanţi, care sunt dependenţi de rezistenţa specifică şi nespecifică a organismului, explică posibilitatea apariţiei şi a unor infecţii nosocomiale cu meningococ (51).

Factorii dinamizatori-favorizanţi ai procesului epidemiologic sunt cei naturali, dependenţi de condiţiile de temperatură sau umiditate, cât şi cei economico-sociali. Cele mai frecvente epidemii apar iarna şi primăvara, iar în zonele din Africa, acestea sunt caracteristice sezonului uscat.

Condiţiile necorespunzătoare de igienă sau aglomeraţiile pot constitui o cauză adjuvantă pentru declanşarea unei izbucniri epidemice sau creşterea numărului purtătorilor de meningococ.

Manifestările procesului epidemiologic. În raport cu numeroşi factori care depind de agentul patogen sau reactivitatea organismului uman, procesul epidemiologic al meningitei meningococice se poate manifesta în 3 modalităţi principale şi altele care pot rezulta din intricarea acestora.

Manifestarea *sporadică* este caracteristică procesului epidemiologic al meningitei meningococice din România – un număr relativ mic de cazuri apar într-o puternică dispersie temporală şi spaţială, manifestarea *endemică* se întâlneşte în puţine zone din România, dar este frecventă mai ales în unele ţări din Africa Subsahariană, afectând copiii de 6-36 de luni, iar manifestarea *epidemică* în România se caracterizează prin epidemie de mică amploare („izbucniri epidemice") posibilă în familii, unităţi pentru asistenţă socială a copiilor, şcoli, internate, cazărmi (33).

În unele ţări Subsahariene, epidemiile sunt extensive, de amploare medie sau ridicată şi cu severitate crescută. Manifestările epidemice durează 1-2 săptămâni şi, ca şi celelalte forme, sunt dependente de factori naturali (sfârşitul iernii şi începutul primăverii, sezonul ploios) sau socioeconomici (aglomeraţie, denutriţie, asistenţă medico-sanitară deficitară, alte maladii, traumatisme etc.). Epidemiile au o periodicitate multianuală (5-10 ani), cu afectarea preponderentă a grupelor mici de vârstă.

Epidemia poate să debuteze într-un focar cu un număr redus de persoane, fiind provocată de un singur serotip al tulpinii circulante. În ţările în curs de dezvoltare, focarul se va extinde rapid, ceea ce va determina afectarea unui număr mare de persoane din populaţie şi poate avea o caracteristică multicentrică (56). În zonele dezvoltate, focarul infecţiei cu *N mg* va rămâne limitat la populaţia defavorizată, fără să prezinte tendinţa de generalizare (52). Caracteristicile de patogenitate ale unor tulpini asociate celor determinate de condiţiile de mediu sau de particularităţile individuale ale populaţiei condiţionează o anumită circulaţie geografică a diverselor subtipuri de meningococ (Fig. 5). *Serogrupul A* de meningococ determină cel mai frecvent apariţia unor epidemii. Acestea sunt răspândite mai ales în zonele din Africa, cu extindere de la est spre vest, cuprinzând 15 ţări (61). La nivelul „centurii meningitice africane", rata de atac a bolii este de 1.200 cazuri la 100.000 loc. (62). Cele mai numeroase epidemii au loc în teritorii ca Etiopia, Ciad, Sudan, Kenya (63). Explicaţia pentru această concentrare a cazurilor este încă insuficient cunoscută.

Este posibilă circulaţia unei noi clone de meningococ cu o virulenţă crescută, la care populaţia este receptivă fie prin faptul că nu deţine o experienţă imunitară anterioară, fie că trecerea prin boală s-a produs cu mult timp în urmă, iar protecţia a scăzut la niveluri de risc. Această ultimă supoziţie explică numărul crescut de cazuri la copiii de vârstă mai mare şi tinerii adulţi. În epidemiile recente, a fost izolată clona III-1 a meningococului serogrup A (22). *Serogrupul C* generează o manifestare de tip endemic atât în SUA, cât şi în Europa sau Canada (35). În perioada 1989-1992, incidenţa infecţiilor cu meningococ în Canada a crescut de aproximativ 10 ori faţă de perioadele precedente, ca urmare a circulaţiei intense a serogrupului C sau B care au afectat preponderent persoanele cu vârstă mai înaintată (32). În SUA, majoritatea manifestărilor infecţiei cu serogrupul C au fost sporadice (44). Epidemiile limitate care au apărut s-au datorat unei posibile circulaţii a unei noi tulpini. Acestea au afectat mai ales colectivităţile de copii cu vârstă mică, şcolari sau tineri adulţi din universităţi şi au avut o durată redusă, de 1-2 săptămâni (26). *Serogrupul B* este considerat ca fiind cea mai comună cauză de producere a îmbolnăvirilor de tip endemic, în întreaga lume. Deoarece serotipurile serogrupului B de meningococ

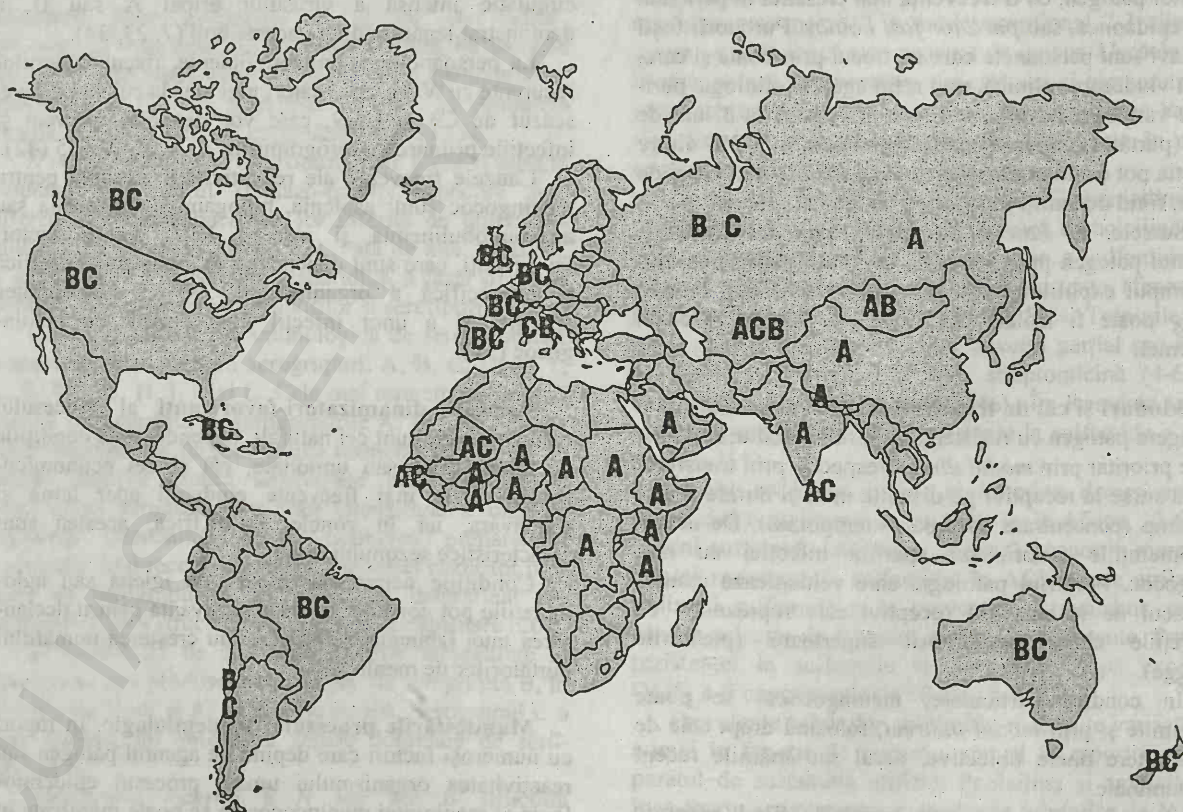


Fig. 5. *Răspândirea geografică a diverselor serogrupuri de meningococ (A, B, C), la nivel mondial* (*după* Rapport Trimestr. Statist. San. Mond., *1997, 50, 171*)

sunt foarte variabile, este posibilă această răspândire largă, explicând epidemiile apărute în Europa (Scandinavia), America de Sud (Brazilia), SUA (Oregon şi Washington). Rata de atac a bolii a fost de 1-2 cazuri la 100.000 loc., iar populaţia afectată a fost preponderent reprezentată de copii şi tineri adulţi. Clona serogrupului B, care a produs aceste creşteri ale prevalenţei cazurilor, atât în Europa, cât şi în America Latină, a fost ET-5. *Serogrupul B non-ET-5* a cauzat epidemiile americane din regiunile Florida, Missouri şi Los Angeles, demonstrând că există şi o circulaţie variabilă de tip continental a clonelor acestui serogrup (17, 45). *Serogrupul Y*, identificat în infecţiile cu meningococ (S/M) care au apărut în perioada 1992-1995 în SUA (Illinois), a determinat manifestarea unor forme clinice invazive. Proporţia acestora a crescut de la 6% în 1991 la 29% în 1995, pe fondul unei descreşteri a circulaţiei serotipurilor C şi B. Aceleaşi aspecte au fost constatate şi în alte regiuni, populaţia afectată fiind cea vârstnică (64).

Situaţia epidemiologică în ansamblu, generată de infecţia cu *N mg*, relevă caracterul global endemic al bolii, exprimat printr-o incidenţă medie la nivel mondial de 1,3-1,7 cazuri la 100.000 locuitori, iar prin meningococcemie, de $0,9^{0}/_{0000}$, cea mai afectată grupă de vârstă fiind 0-4 ani. Potenţialul epidemic al acestei infecţii, rapiditatea evoluţiei bolii şi afectarea în special a populaţiei tinere constituie argumente pentru supravegherea continuă, prin aplicarea strategiilor de prevenţie şi control la nivel mondial (28, 46).

Semne clinice de recunoaştere

Cele mai frecvente forme clinice de infecţie cu meningococ (95%) sunt reprezentate de septicemie şi/sau meningita meningococică (11, 55).

Rinofaringita meningogocică este manifestarea cea mai frecventă a infecţiei cu meningococ, dar este, în general, benignă sau chiar subclinică. În caz de epidemie, rinofaringitele pot afecta 90-100% dintre persoanele unor colectivităţi. *Septicemia cu meningococ* se manifestă în proporţie de 50%, ca o meningococcemie fără atingeri meningiene. *Debutul* este brusc, după o perioadă prodromală de 1-2 zile, în care semnele clinice sunt tusea, cefaleea, disfagia. Febra este crescută, fiind însoţită de mialgii şi artralgii. Manifestările generale care apar pe fondul unei febre înalte sunt: prostraţia, tahicardia, tahipneea, hipotensiunea arterială.

În cursul septicemiei cu meningococ, 25% dintre pacienţi vor prezenta un exantem purpuric. Leziunile sunt, cel mai frecvent, diseminate la nivelul axilelor, pumnului, coatelor şi braţelor şi au aspect maculopeteşial, cu evoluţie spre forma papuloasă. În formele severe, purpura poate fi extinsă, realizând leziuni echimotice întinse. Lipsa semnelor cutanate nu constituie un element de benignitate sau de evoluţie favorabilă (37).

Purpura fulminans (Henoch) sau sindromul Waterhouse-Friederichsen este o septicemie cu meningococ, la care se asociază colapsul şi şocul. Această formă apare la 10-20% dintre pacienţii cu niveluri crescute ale endotoxinelor bacteriene. Debutul este brusc, chiar brutal, cu modificarea stării de conştienţă şi apariţia leziunilor peteşial purpurice, care se extind rapid, sub forma unor echimoze întinse. Chiar de la primele semne de debut, se produce o vasoconstricţie generalizată. Bolnavul este palid-cianotic, cu extremităţile reci şi cu prăbuşirea valorilor tensiunii arteriale. Decesul se produce în primele 24 ore, iar în caz de supravieţuire, leziunile cutanate gangrenoase pot determina amputarea segmentului.

Meningococcemiile oculte (bacteriemiile cu meningococ) sunt forme rare şi apar la copiii de 3-24 de luni. Se manifestă prin febră şi evidenţierea agentului patogen prin hemocultură. Infecţia se vindecă fără tratament, dar poate constitui un punct de plecare pentru meningita meningococică sau alte localizări metastazice (58).

Meningococcemia cronică este puţin frecventă şi constă în evoluţia infecţiei timp de săptămâni sau luni. Se caracterizează prin febră, exantem, artrite şi artralgii. În mod caracteristic, febra este intermitentă, iar în cursul perioadei fără febră, care durează mai multe zile, starea generală a pacienţilor este bună. Leziunile cutanate sunt maculo-papuloase şi se instalează sau sunt însoţite de febră. Atingerile articulare frecvente, prezente la 2/3 dintre pacienţi, sunt asociate cu splenomegalie în 20% din cazuri. În absenţa tratamentului pot apărea localizări meningiene, renale şi cardiace.

Meningita cu meningococ este manifestarea clinică tipică, fiind precedată de faringită şi este însoţită adesea de bacteriemie (60). *Incubaţia* poate avea o durată de 2-5 zile, iar *debutul* este brusc, cu frisoane, febră, cefalee, facies vulturos, greaţă şi vărsături. La copii pot apărea convulsii. În formele severe, debutul poate fi apoplectiform, cu intrare rapidă în comă, fiind confundat la adulţi cu un accident vascular cerebral.

În *perioada de stare*, bolnavul prezintă tabloul unei meningite acute cu: febră crescută, cefalee, delir, agitaţie psihomotorie, hiperestezie cutanată, fotofobie, tendinţă la somnolenţă, stupoare şi comă. Bolnavul stă în poziţie antalgică, de obicei în atitudine de „cocoş de puşcă". Obiectiv, prezintă semnele de iritaţie meningiană, ca redoarea cefei, semnele Kernig şi Brudzinski. Pupilele sunt dilatate şi deseori se constată strabism şi ptoză palpebrală. Reflexele osteotendinoase sunt abolite sau exagerate. Frecvent, apare herpes extins (peribucal sau pe o mare parte a feţei). Bolnavii prezintă retenţie de urină sau incontinenţă şi, mai ales, copiii au un strigăt plângător („ţipătul meningitic").

La copii apar frecvent convulsii, iar la cei de vârstă mică, fontanelele bombează evident. Pulsul este accelerat sau uneori mai lent (prin hipertensiune intracraniană). Bolnavii prezintă limbă saburală şi constipaţie. Lichidul cefalorahidian este hipertensiv, tulbure sau purulent, conţinând sute sau mii de celule/mm^3, majoritatea polinucleare şi meningococi intra- şi extracelulari.

Meningita cu *N mg* netratată evoluează spre exitus, în 80-90% din cazuri; la supravieţuitori se poate croniciza, rezultând sechele grave (cloazonări, hidrocefalie etc.). Recrudescenţele prin recădere sunt posibile în formele tratate incomplet sau tardiv (15).

Alte manifestări clinice: *pneumonia meningococică* este determinată în primul rând de meningococii din grupul Y care diseminează mai ales bronhogen decât hematogen. Tabloul clinic este cel al unei pneumonii segmentare sau lobare şi se însoţeşte, adesea, de bacteriemie. Diagnosticul se realizează prin examenul sputei sau al aspiratului traheal şi prin hemocultură, care evidenţiază meningococcemia concomitentă. Ea trebuie

diferenţiată de pneumoniile şi bronho-pneumoniile produse de alte specii de *Neisseria* şi mai ales de *Branchamella catarrhalis*, agent frecvent întâlnit în infecţiile pulmonare. *Pericardita meningococică* poate să apară în două forme: precoce, ca o pericardită purulentă cu meningococ; şi tardivă (în convalescenţă), cu exsudat steril, sangvinolent, sugerând un mecanism de sensibilizare la antigenul meningococic. *Artrita* complică adesea boala meningococică, cu apariţia izolată (simulând un reumatism) sau în cadrul clinic al celorlalte manifestări. Artrita poate fi de tip purulent (septic), cu apariţie precoce, sau de tip reactiv, prin sensibilizare la antigenul meningococic (artrită de convalescenţă). Rareori se pot înregistra conjunctivita, panoftalmia şi endocardita.

Complicaţii şi sechele. Meningita meningococică poate să se complice cu un blocaj al circulaţiei LCR, prin obstruarea găurilor de comunicare între spaţiul subarahnoidian şi ventricule sau cu un blocaj interventricular, realizându-se hidrocefalia. Cu timpul, se realizează atrofia scoarţei cerebrale, cu grave sechele psihice. Afectarea unor nervi cranieni poate fi urmată de sechele importante. Astfel, surditatea după meningită este frecventă. În unele cazuri, pierderea auzului în faza acută este urmată de revenire în lunile următoare. Alteori, surditatea este definitivă. Se pot asocia: strabismul (leziunea perechii a III-a) şi cecitatea (nevrită optică). Sechele psihice pot fi de tipul cefaleei persistente, insomniilor, depresiei, slăbirii memoriei.

Manifestările alergice pot fi întâlnite la bolnavii cu infecţii meningococice aflaţi în perioada de retrocedare clinică (la câteva zile după declanşarea tratamentului antimicrobian), când apar recrudescenţe febrile, artralgii (artrite), vasculite cutanate sau, uneori, episclerită.

Prevenţia

Prevenţia în meningita cu meningococ necesită coroborarea mijloacelor generale cu cele speciale şi specifice.

Prevenţia generală include măsuri care trebuie să împiedice concentrarea surselor de meningococ şi propagarea prin căile de transmitere a agentului patogen la populaţia receptivă. Creşterea rezistenţei generale nespecifice, ca şi evitarea degradării mijloacelor de protecţie la nivelul „porţii de intrare" faringiene constituie condiţia fundamentală în prevenţia meningitei meningococice. Alimentaţia corectă, evitarea infecţiilor şi traumatismelor cranio-cerebrale sau la nivelul mucoasei buco-faringiene, mai ales la copiii în vârstă de 0-5 ani, reduc morbiditatea la această categorie populaţională mai vulnerabilă la infecţia cu meningococ. Supravegherea colectivităţilor de copii are ca scop depistarea şi „sterilizarea" periodică a purtătorilor de meningococ. Copiii care prezintă tendinţa de a contracta uşor faringite sau amigdalite, ca şi cei cu deficienţe ale mecanismelor protectoare locale (IgA, lizozim etc.), vor fi consideraţi cu risc pentru meningita meningococică. Aglomeraţiile vor fi evitate, iar spaţiile închise vor fi cât mai frecvent ventilate. În aglomeraţii de orice fel, în perioadele în care s-au semnalat îmbolnăviri în populaţie, se va asigura protecţia faţă de picăturile septice eliminate de către diversele surse de meningococ, în timpul expirului obişnuit şi mai ales ca urmare a tusei, strănutului şi vorbirii.

În perioadele caracteristice pentru virozele acute ale aparatului respirator se impune intensificarea măsurilor de supraveghere şi protecţie a copiilor, adolescenţilor şi tinerilor adulţi, deoarece aceste afecţiuni, în general, anergizante, degradează poarta de intrare pentru infecţiile cu meningococ (59).

Evaluarea periodică a circulaţiei tulpinilor de meningococ în colectivităţile de copii se realizează prin examinarea exsudatului faringian recoltat corect şi transportat în condiţii standard. Supravegherea serologică a grupurilor cu risc poate furniza date despre nivelul fondului imunitar sau eficienţa vaccinărilor etc. (41). Decontaminarea şi măsurile igienico-sanitare se vor aplica mai frecvent în colectivităţile de preşcolari, şcolari şi adolescenţi. Condiţiile de aglomeraţie vor fi considerate cu mare risc. În colectivităţile amintite se vor organiza *screening*-uri pentru depistarea şi „sterilizarea" purtătorilor de meningococ. Determinarea prevalenţei purtătorilor constituie un mijloc de evaluare a fondului imunitar şi de prognozare a riscului epidemic (65, 66).

Prevenţia specială. După caz, sulfamidele şi mai ales antibioticele vor fi utilizate pentru a suprima starea de portaj, precum şi împiedicarea colonizării rinofaringiene cu meningococ la persoanele receptive din anturajul bolnavului. În afară de costul ridicat, asemenea acţiuni prezintă riscul selecţiei de mutante rezistente în populaţia microbiană meningococică, aşa cum s-a înregistrat în cazul sulfamidelor. La acestea se adaugă efectele secundare, reacţii de hipersensibilizare, ca şi riscul inducerii farmacorezistenţei şi pentru alte microorganisme (14, 53).

Copiii din anumite colectivităţi, recruţii şi alte categorii de tineri militari, personalul medico-sanitar ş.a. pot beneficia de prevenţia cu sulfamide, penicilină sau alte antibiotice, în raport cu datele existente privind rezistenţa tulpinilor circulante la aceste produse (54).

Pentru contacţii din familie şi cei din colectivităţi închise, este indicată prevenţia cu: rifampicină (600 mg/zi la adult, timp de 5 zile), minociclină (100 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile), sulfamide (timp de 5 zile cu condiţia ca tulpinile să fie sensibile) şi penicilină V (de două ori/zi timp de 5 zile, pentru copii, şi de 3-4 ori/zi pentru adulţi). Penicilina s-a dovedit mai puţin eficace pentru sterilizarea purtătorilor, deoarece se concentrează nesatisfăcător în lichidul oral.

Pentru antibioticoprevenţie, schema recomandată este: *rifampicină* (1200 mg/zi adult, 10-20 mg/kgc/zi la copil, timp de 2-4 zile); *spiramicină* (2 g/zi la adult, 50 mg/kgc/zi la copil, timp de 5 zile); *minociclina* (10 mg/zi timp de 4 zile) şi, de curând, *ciprofloxacină* (500 mg, timp de 5 zile), *ofloxacină* (400 mg, doză unică); *ceftriaxonă* (250 mg i.m. la adult şi 125 mg la copiii sub 15 ani) (19, 69) (Tabelul I).

Atât antibioticele, cât şi sulfamidele pot reduce în mod spectaculos incidenţa purtătorilor de meningococ într-o colectivitate, dar aceasta are caracter temporar, întrucât intercontaminarea asigură, în interval de 10-14 zile, o nouă şi intensă diseminare a meningococului, refăcându-se astfel fondul de purtători (47).

În prezent, antibioticoprevenţia este rezervată unor situaţii speciale, în colectivităţi sau epidemii de mare gravitate, precum şi pentru anumite categorii de populaţie cu risc crescut (recruţi, personalul medical).

Tabelul I
Antibioticoprevenția infecției cu meningococ (*MMWR*, 2001, 50, 23)

Antibiotic	Grupa de vârstă	Doza	Durata şi calea de administrare
Rifampicin*	copii <1 lună copii ≥1 lună adulți	5 mg/kgc la 12 h 10 mg/kgc la 12 h 600 mg la 12 ore	2 zile (oral) 2 zile 2 zile
Ciprofloxacin**	adulți	500 mg	o singură doză (oral)
Ceftriaxonă	copii <15 ani adulți	125 mg 250 mg	o singură doză (i.m.) o singură doză (i.m.).

* nu se recomandă la femeia gravidă;
** nu se recomandă persoanelor <18 ani, la femeia gravidă sau în perioada de lactație; va fi utilizat la copii numai în cazul în care nu există o altă alternativă.

Prevenția specifică. Apariția şi răspândirea tulpinilor de meningococ rezistente la sulfamide, concomitent cu o reemergență generală a infecțiilor cu *N mg*, au crescut interesul pentru vaccinoprevenție (4, 57).

Începând cu anul 1960, Lapeyssonnie, în Franța, şi Artenstein, în SUA, au prezentat datele privitoare la vaccinul antimeningită cu meningococ. În 1964, era deja utilizat, la nivel populațional, *vaccinul polizaharidic* împotriva serogrupurilor de meningococ A şi C, cunoscută fiind implicarea acestora în declanşarea epidemiilor (16).

În procesul preparării vaccinurilor s-a luat în considerare faptul că polizaharidele capsulare se găsesc la 9 serogrupuri de meningococ, din cele 13 cunoscute, iar proteinele din structură, la 12 serotipuri. Important este că polizaharidele capsulare au o structură specifică pentru majoritatea serogrupurilor de meningococ. Riscurile mari de infecție pentru şcolari şi recruți au dus la experimentarea vaccinurilor polizaharidice anti-A şi C, mono- sau bivalente. Succesele au fost deosebit de importante. Vaccinarea asigură o protecție bună şi modifică comportamentul tulpinilor epidemice. Vaccinul se poate administra cât mai aproape de debutul epidemiei, dar şi în cursul acesteia. Preparatele vaccinale sunt produse prin tehnologii care le conferă eficiență, siguranță şi pot fi păstrate relativ uşor sau se pot asocia cu alte vaccinuri (40).

În prezent s-a realizat prepararea *tetravaccinul anti-A, C, Y* şi *W-135*. Cazul grupului B, ale cărui polizaharide nu sunt suficient de antigenice, s-a soluționat prin prepararea de vaccinuri din proteine microbiene. Vaccinurile polizaharidice au fost obținute de Gotschlich *et al.* în SUA, iar în Franța, de către cercetătorii Institutului Pasteur-Mérieux. Produsul vaccinal este un *poliozid purificat şi polimerizat*, cu o greutate moleculară de peste 1 milion de daltoni. O ameliorare importantă a calității vaccinului polizaharidic a constituit-o utilizarea lactozei pentru liofilizare, ceea ce face posibilă conservarea la 4-8° C. Eficiența vaccinurilor polizaharidice antimeningococice a fost studiată la nivel populațional de către Artenstin *et al.*, în armata americană, folosindu-se inițial un *vaccin monovalent anti-C*, apoi unul *bivalent A+C* şi, în final, un *tetravalent A, C, Y, W-135* (43). Toate experimentele populaționale au confirmat eficiența ridicată a vaccinului administrat pe cale subcutanată, în doze de 50 mcg. Protecția apare la 7 zile de la inoculare, durează 3 ani şi permite asocierea cu alte vaccinuri, cum ar fi cele antidifterie, tetanos, tuse convulsivă. Toleranța vaccinurilor, în special a celor hiperpurificate, este bună, lipsind reacțiile adverse locale sau generale.

Seroconversia postvaccinală. Anticorpii specifici apar în primele zile după inoculare, ating un nivel maxim în ziua a 7-a. În cazul vaccinului anti A+C, anticorpii persistă la niveluri constante timp de 12 luni de zile, după care înregistrează scăderi moderate, rămânând la valori protective timp de aproximativ 3 ani de zile. După vaccinarea anti A+C, peste 90% dintre vaccinați înregistrează titruri crescute când vaccinul se administrează după 2 ani de viață. În cazul *vaccinului anti-A*, răspunsul apare şi la 3 luni de viață, dar este mai protectiv după 12 luni de la naştere, iar pentru *vaccinul anti-C*, răspunsul imunitar este eficient după vârsta de 18 luni.

Strategia actuală a imunizării antimeningococice are în vedere situația epidemiologică. În caz de epidemii, dacă s-au identificat tulpini diferite de meningococ A, C, Y sau W-135, este posibilă vaccinarea cu un vaccin monovalent, care să corespundă cu serogrupul implicat în epidemie. Vaccinul anti-A poate fi administrat şi la copiii în vârstă de 6 luni, cu o revaccinare după 3 luni de zile de la vaccinare. La copiii peste 18 luni, este suficientă o singură doză de vaccin. Vaccinul anti-C nu determină o protecție eficientă pentru copiii de 12-24 luni. La aceştia, în caz de epidemie, se vor administra imunoglobuline specifice. Pentru grupul B nu există încă un vaccin cu administrare populațională largă. Se experimentează, în prezent, preparate la care imunogenitatea polizaharidului a fost crescută prin tehnici de adsorbție pe hidroxid de aluminiu sau prin utilizarea unor structuri proteice membranare, cum ar fi OMV (Outer Membrane Vesicle) de clasă 1 şi PorA (Por from Porim). Alte vaccinuri candidate antimeningococ B includ pili şi exotoxine, cât şi preparate OMV cu administrare intranazală (28).

În *campaniile de vaccinare*, în zone sau situații cu risc, se vor vaccina subiecții cuprinşi între 1 şi 25 de ani, care sunt expuşi cel mai mult infecției cu meningococ. În caz de endemie meningococică cu o incidență crescută a meningitei, este necesară vaccinarea întregii populații până la vârsta de 25 de ani. Copiii sub 2 ani vor fi imunizați cu vaccin tetravalent A+C+Y+W-135, cu o revaccinare la vârsta de 5 ani (10). Din motive economice, o asemenea acțiune este deseori imposibil de realizat, iar în ce priveşte serogrupul B, acesta rămâne încă neacoperit prin lipsa unui vaccin cu administrare populațională. În cazul izbucnirii unei epidemii extensive în țările în curs de dezvoltare, se va recomanda declanşarea rapidă a unei

acţiuni de vaccinare, cu vaccin anti-A+C, cunoscând că imunitatea va fi eficientă peste 7 zile.

Dacă în cadrul supravegherii epidemiologice rezultă că tulpinile izolate aparţin grupurilor de meningococ A sau C, se poate realiza vaccinarea persoanelor expuse, iar dacă predomină B, se va apela la antibioticoprevenţie. În ţările din vestul Europei, unde meningita este cauzată mai ales de serogrupul B, vaccinarea este rareori utilizată. În SUA, vaccinul tetravalent este folosit pentru imunizarea de rutină a recruţilor, iar în Africa, America Latină şi Asia, vaccinul anti-A+C este aplicat pentru a aduce sub control epidemiile cauzate de meningococ. Unii autori recomandă, pentru zonele intertropicale, utilizarea sistematică a vaccinării persoanelor în vârstă de 6 luni-25 de ani, cu menţiunea că vaccinul anti-C este eficient numai după vârsta de 18 luni.

O variantă mai nouă a vaccinului antimeningococ presupune folosirea *endotoxinelor lipoproteice*, din care însă trebuie înlăturate lipidele, pentru a reduce astfel toxicitatea produsului final.

Fenomenul „*herd immunity*", realizat prin vaccinarea unui grup, poate reduce prevalenţa purtătorilor până la completa lor dispariţie. Purtătorii depistaţi printre vaccinaţi poartă tulpini nevirulente, care posedă pe membrana lor alte antigene şi *epitopi comuni* acestor tulpini. Lipsa efectelor semnificative ale vaccinului asupra stării de purtător de tulpini nevirulente nu demonstrează în mod cert că vaccinul nu este compatibil să producă efecte importante asupra unei tulpini virulente. Diferenţa nesemnificativă a incidenţei infecţiei la vaccinaţi şi nevaccinaţi este legată de faptul că starea de *purtător sănătos* se însoţeşte de apariţia anticorpilor specifici induşi de tulpinile nevirulente, care însă protejează şi faţă de efectele invazive ale tulpinilor virulente. Este posibil ca la vaccinaţi tulpinile nevirulente să determine un „booster effect". Vaccinul protejează atât faţă de tulpinile virulente, cât şi nevirulente, însă persoanele nevaccinate, aflate într-o populaţie vaccinată, pot rămâne neimunizate de către tulpinile nevirulente. Adulţii, anterior vaccinaţi, vor înregistra efecte „booster" în contact cu tulpinile nevirulente, similare unei experienţe anterioare cu acestea.

Protecţia specifică a persoanelor cu risc, care călătoresc în zone endemo-epidemice sau care prezintă pericolul îmbolnăvirii în alte condiţii, se poate realiza prin vaccinare. Între grupurile cu risc crescut pentru infecţia cu meningococ, sunt incluse: persoanele splenectomizate (anatomic sau funcţional), cu deficienţe ale sistemului complement şi cei care călătoresc în zone în care infecţia cu meningococ este hiperepidemică sau epidemică. Când este indicată vaccinarea, se va avea în vedere dacă vaccinul include antigenele corespunzătoare grupurilor circulante de *N. meningitidis*. Pentru copiii în vârstă de peste 2 ani şi pentru adulţi, este suficientă o doză de vaccin polizaharidic A şi C. Când este necesară protecţia faţă de grupul A, copiii între 18 luni şi 2 ani necesită numai o doză de vaccin, conţinând 50 µg polizaharide grup A. Copiii în vârstă de 6-17 luni vor primi 2 doze de vaccin, la 3 luni interval. Eficacitatea protectivă nu este crescută dacă a doua doză este administrată la mai puţin de 2 luni faţă de prima (30).

Utilizarea vaccinului anti-grup C, la copiii sub 2 ani, este discutabilă. În caz de epidemie, o doză de vaccin anti-C poate fi utilă pentru copiii în vârstă de peste 6 luni de zile. Vaccinarea persoanelor care trăiesc în zone cu incidenţă mai ridicată a infecţiilor cu meningococ sau care călătoresc în asemenea zone nu este indicată ca operaţiune de rutină. În unele cazuri, persoanele care staţionează peste 3 săptămâni în zone cu risc se pot vaccina.

Vaccinul de viitor, aplicat în prezent în zone limitate ale lumii, conţine structuri capsulare polizaharidice şi oligozaharidice ale serogrupurilor A, B şi C de meningococ legate covalent de un toxoid tetanic. Cuplarea fracţiunilor imunizante ale meningococului A şi C cu un toxoid difterie a determinat obţinerea unui nou preparat, care este în curs de evaluare din punctul de vedere al efectului protectiv, fiind considerat ca un produs imunizant de perspectivă pentru reducerea riscului infecţiilor severe cu serogrupul A de meningococ. Preparatul conjugat, conţinând polizaharidul grupului C în combinare cu vaccinurile antidifterie, tetanos, tuse convulsivă şi *H. influenzae* b, va avea un impact deosebit asupra situaţiei epidemiologice din teritoriile cu circulaţie preponderentă a tulpinii C de meningococ (9, 28).

Combaterea

Măsurile de combatere în epidemiile de infecţie cu *N mg* necesită efectuarea de urgenţă a operaţiunilor necesare limitării extinderii acestora şi reducerea potenţialului morbid (25) (Fig. 6).

Ancheta epidemiologică va permite depistarea activă a bolnavilor şi administrarea tratamentului medicamentos corespunzător la pacienţii cu diverse forme clinice de boală, cât şi decolonizarea purtătorilor sănătoşi, pentru limitarea diseminării agentului patogen (25, 48). Spitalizarea este obligatorie numai pentru formele grave de meningococcemie sau meningită. Se va proceda la declararea nominală a cazurilor de meningococcemie şi numerică a altor forme clinice de infecţie cu meningococ. Momentul externării va fi stabilit după rezultatul examenului bacteriologic şi dispariţia semnelor clinice. *Convalescenţii* vor fi admişi în instituţii de preşcolari, şcolari, internate, colectivităţi de învăţământ profesional şi universitar după un examen bacteriologic al exsudatului nazofaringian, efectuat la 10 zile după externare. *Contacţii* vor fi depistaţi de urgenţă şi supravegheaţi clinic (examenul tegumentelor, nazofaringelui, termometrizare) timp de 10 zile, de 2 ori pe zi, din momentul declarării ultimului caz de boală. În colectivităţile de receptivi (copii sau tineri adulţi), se vor institui măsuri de carantină (36).

Purtătorii sănătoşi vor fi primi preparate pentru chimio- şi antibioticoprevenţie şi vor fi reprimiţi în colectivităţi după 2 examene bacteriologice negative, efectuate la interval de 1-2 zile şi la 3 zile după terminarea tratamentului. Personalul medical, de îngrijire sau din instituţiile de învăţământ, va fi supus investigaţiilor bacteriologice. În cazul depistării unor purtători, acestora li se va interzice intrarea în colectivitate până la sterilizarea microbiologică. *Decontaminarea* se va practica prin aplicarea metodelor naturale şi mecanice, rezistenţa agentului patogen în mediu fiind redusă. În spitalele unde sunt îngrijiţi bolnavii cu infecţie meningococică, vor fi respectate regulile de igienă şi epidemiologice pentru evitarea apariţiilor cazurilor nosocomiale. *Educaţia* personalului medical şi a populaţiei va asigura reducerea riscului de extindere a epidemiei şi limitarea cazurilor de boală şi deces.

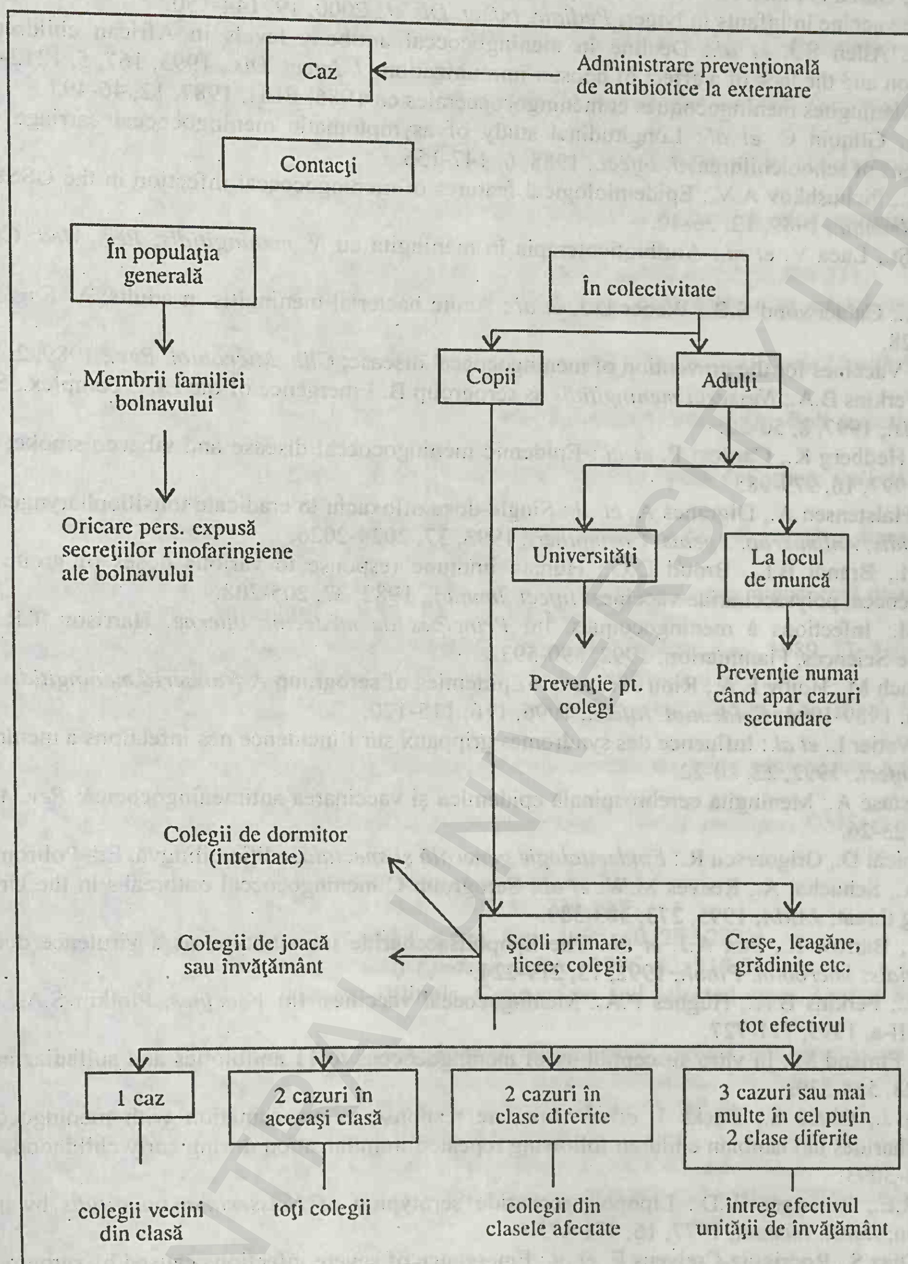


Fig. 6. *Schema persoanelor incluse în supraveghere epidemiologică în caz de apariţie a unor cazuri de meningită cu meningococ (după I. Stroebel, 1990) (cit. 24, 25)*

Bibliografie

1. Andersen B.M.: Mortality in meningococcal infections; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1978, 10, 277-282.
2. Apicella M.A.: *Neisseria meningitidis*. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., ediţia a V-a; Churchill-Livingstone, 2000, 2228-2241.
3. Ashton F.E., Ryan J.A.: Emergence of a virulent clone of *N. meningitidis* serotype 2a that as associated with meningococcal group C disease in Canada; *J. Clin. Microbiol.*, 1991, 29, 2489-2493.
4. Auriol J., RionJ.Y.: Antigènes de *N. meningitidis.* Les candidats aux vaccins de demain; *Ann. Inst. Pasteur*, 1992, 3, 21-33.
5. Bisror V., Bénichou J.J.: Méningites purulentes de l'enfant; *Rev. Prat.*, 1997, 11, 368, 11-20.
6. Brinet F.G., Guibert M. *et al.*: Acute bacterial meningitidis in adults; *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 23, 1712-1717.
7. Cartwright K.A., Jones D.M., Smith A.J. *et al.*: Influenza A and memingococcal disease; *Lancet*, 1991, 338, 554-557.
8. Caugant D.A., Fröholm L.O. *et al.*: Intercontinental spread of a genetically distinctive complex of clones of *N. meningitidis* causing epidemic disease; *Procl. Natl. Acad. Sci.*, 1986, 83, 4927-4931.

9. Campagne G., Garba A., Fabre P. *et al.*: Safety and immunogenicity of three doses of *N. meningitidis* A/C dipheria conjugate vaccine in infants in Niger; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000, 19, 144-150.
10. Ceesay S.J., Allen S.J. *et al.*: Decline in meningococcal antibody levels in African children 5 years after vaccination and the lack of a effect of booster immunization; *J. Infect. Dis.*, 1993, 167, 5, 1212-1216.
11. Cottin J.E.: Méningites meningocoques et méningococcémies en 1986; BEH, 1987, 12, 46-49.
12. De Wals P., Gilquin C. *et al.*: Longitudinal study of asymptomatic meningococcal carriage in two Belgian populations of schoolchildren; *J. Infect.*, 1988, 6, 147-156.
13. Demina A.A., Pichushkov A.V.: Epidemiological features of meningococcal infection in the USSR; *Z.N. Mikrob. Epidem. Immun.*, 1989, 12, 36-40.
14. Dimitriu N.Şt., Luca V. *et al.*: Antibioticoterapia în meningita cu *N. meningitidis*; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1988, 70-71.
15. Durand M.L., Calderwood S.B., Weber D.J. *et al.*: Acute bacterial meningitis in adults; *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 21-28.
16. Frasch C.E.: Vaccines for the prevention of meningococcal disease; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1989, 2, S 134-138.
17. FischerM., Perkins B.A.: *Nesseria meningitidis* as serogroup B. Emergence of the ET-5 complex., Semin., *Pediatr. Infect. Dis.*, 1997, 8, 50-56.
18. Fischer M., Hedberg K., Cardosi P. *et al.*: Epidemic meningococcal disease and tabacco smoke; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1997, 16, 979-983.
19. Gilja H.O., Halstensen A., Digranes A. *et al.*: Single-dose ofloxacin to eradicate tonsillopharyngeal carriage of *N. meningitidis*; *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1993, 37, 2024-2026.
20. Griffiss J.M., Brandt B.L., Broud D.O.: Human immune response to various doses of group Y and W-135 meningococcal polysaccharide vaccines; *Infect. Immun.*, 1982, 37, 205-208.
21. Griffiss J.M.: Infections à méningocoques. În: *Principes de médecine interne*, Harrison T.R., ediţia a V-a, Médecine-Sciences, Flammarion, 1992, 590-593.
22. Guibourdenach M., Hoiby E.A., Riou J.Y. *et al.*: Epidemics of serogroup A *Neisseria meningitidis* of subgroup III in Africa, 1989-1994; *Epidemiol. Infect.*, 1996, 116, 115-120.
23. Hubert B., Watier L. *et al.*: Influence des syndromes grippaux sur l'incidence des infections à méningocoque; *Méd. Malad. Infect.*, 1992, 22, 20-22.
24. Ivan A., Năstase A.: Meningita cerebrospinală epidemică şi vaccinarea antimeningococică; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1978, 1, 23-26.
25. Ivan A., Azoicăi D., Grigorescu R.: *Epidemiologie generală şi specială*, ediţie bilingvă, Ed. Polirom, Iaşi, 1996.
26. Jackson L.A., Schuchat A., Reeves M.W. *et al.*: Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emerging threat; *JAMA*, 1995, 273, 383-389.
27. Jones D.M., Barrow R., Fox A.J. *et al.*: The lipopolisaccharide immunotype as a virulence determinant in *N. meningitidis*; *Microbiol. Pthol.*, 1992, 13, 219-224.
28. Lepow M.L., Perkins B.A., Hughes P.A.: Meningococcal vaccines. În: *Vaccines*, Plotkin S.A., Orestein W.A., ediţia a III-a, 1999, 711-727.
29. Lowe B.D., Finland M.: In vitro susceptibility of meningococcus to 11 antibiotics and sulfadiazine; *Am. J. Med.*, 1954, 228, 534-539.
30. MacLennan J., Obara S., Deeks J. *et al.*: Immune response to revaccination with meningococcal A and C polysaccharides in Gambian children following repeated immunization during early childhood; *Vaccine*, 1999, 17, 3086-3093.
31. Mandrell R.E., Zollinger W.D.: Lipopolysaccharide serotyping of *Neisseria meningitidis* by hemaglutination inhibition; *Infect. Immun.*, 1977, 16, 471-475.
32. Marin M., Diaz S., Rodriguiz-Creiyeus E. *et al.*: Emergence of severe infections caused by serogroup C. *Neisseria meningitidis*; *37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; Toronto, september 28-october 1, 1997.
33. Meyran M., Desfontaine M. *et al.*: Méningococcies en milieu militaire: émergence du sérogroupe C; *Méd. Malad. Infect.*, 1992, 22, 18-20.
34. Moore P.S., Hierholzef J., Dewitt W. *et al.*: Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis; *JAMA*, 1990, 264, 1271-1275.
35. Patey O., Buisson C.B. *et al.*: Group C meningitidis in adults; *Rev. Infect. Dis.*, 1990, 12, 1, 157-160.
36. Pierrat D.: Méningites à méningocoque dépister l'urgence et définir les contacts „proches et répétés"; *Conc. Méd.*, 1990, 112, 1, 8-12.
37. Pilly E.: Infections à méningocoques. În: *Maladies infectieuses*, APPIT, E. Pilly, Montmorency (coord.), 2M2 Ed., 1997, 269-272.
38. Pinner R., Spellmam P., Stephens D.S.: Evidence for functionally distinct pili expressed by *N. meningitidis*; *Infect. Immun.*, 1991, 59, 3169-3175.
39. Poolman J.T., Abdillahi H.: Other membrane protein serosubtyping of *N. meningitidis*; *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1988, 7, 291-293.
40. Poolman J.T.: Vaccine development against meningococci; *Med. Mal. Infect.*, 1991, 21, 209-211.
41. Reido F.X., Plikaytis B.D., Broome C.V.: Epidemiology and prevention of meningococcal disease; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1995, 14, 643-677.
42. Ross S.C., Densen P.: Complement deficiency states and infection; Epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency; *Medicine*, 1984, 63, 243-273.

43. Rosenstein N., Levine O., Taylor J. *et al.*: Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination; *JAMA*, 1998, 279, 435-439.
44. Rosenstein N.E., Perkins B.A., Stephens D.S. *et al.*: The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States; *J. Infect. Dis.*, 1999, 180, 1894-1901.
45. Rosenstein N.E., Stocker S.A., Popovic T. *et al.*: Antimicrobial resistance of *Neisseria meningitidis* in the United States, 1997; *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 30, 212-213.
46. Schwartz B., More S.P.: Global epidemiology of meningococcal disease; *Clin. Microbiol. Rew.*, 1989, 2, S118-124.
47. Schwartz B.: Chemoprophylaxis for bacterial infections: Principles of and application to memingococcal infection; *Rev Infect. Dis.*, 1991, 13, S170-S173.
48. Shlyakhov E.: Epidémiologie pratique; Collection Fondation Marcel Mérieux, 1985, 308-311.
49. Stephens D.S., Hajjeh R.A., Baughman W.S.: Sporadic meningococcal disease in adults: results of a 5-year population-based study; *Ann. Intern. Med.*, 1995, 123, 937-939.
50. Tikhomirov E.: Meningococcal meningitis: global situation and control measures; *World Health Stat. Q.*, 1987, 40, 98-109.
51. Voiculescu M.Gh.: Meningita meningococică şi alte infecţii meningococice. În: *Boli infecţioase*, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 254-270.
52. Wright P.F.: Approaches to prevent acute bacterial meningitis in developing countries; *Bull. WHO*, 1989, 67, 5, 479-486.
53. Yagupsky P., Ashkenezi S. *et al.*: Rifampicin-rezistant meningococci causind invasive disease and failure of chemoprophylaxis; *Lancet*, 1993, 341, 8852, 1152-1153.
54. *** The Meningococcal Disease Surveillance Group. Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis; *J. Infect. Dis.*, 1976, 134, 201-205.
55. *** Meningococcal meningitidis and meningococcemies in France; *Epidem. Rec.*, 1989, 27, 210-212.
56. *** Meningococcal meningitidis in Africa; *Weekly Epidem. Rec.*, 1990, 16, 120-123.
57. *** Treatment on indications for meningococcal vaccins for foreing travel; *Canada Dis. Week. Rep.*, 1990, 16-31, 153-155.
58. *** Méningococcies chez des enfants hospitalisés dans six centres de soins pédiatriques tertiaires canadiens; *Relevé Malad. Transm. Canad.*, 1994, 20, 2, 9-12.
59. *** *Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque; Guide pratique*, OMS et Fondation Marcel Mérieux, 1995.
60. *** Cerebrospinal meningitis; *Weekl. Epidem. Rec.*, 1995, 12, 85-87.
61. *** Meningococcal disease; *Weekl. Epidem. Rec.*, 1995, 32, 234-235.
62. *** Meningococcal meningitis: update; *Weekl. Epidem. Rec.*, 1995, 40, 282-283.
63. *** Cerebrospinal meningitis in Africa; *Weekly Epidemiol. Rec.*, 1996, 42, 318-319.
64. *** Serogroup Y meningococcal disease – Illinois, Connecticut and selected areas, United States, 1989-1996; *MMWR*, 1996, 45, 1010-1013.
65. *** CDC. Control and prevention of meningococcal disease and control and prevention of serogroup C meningococcal diseases: Evaluation and management of suspect outbreaks; *MMWR*, 1997, 46, RR-5, 1-22.
66. *** Prevention and control of meningococcal disease; *MMWR*, 2000, 49, RR 7.
67. *** Anuarul de statistică sanitară, 1999; M.S.- CCSSDM, 2000.
68. *** Summary of notifiable diseases United States, 1999; *MMWR*, 2001, 48, 53, 52-53.
69. *** Exposure to patients with meningococcal disease on aircrafts, United States, 1999-2001; *MMWR*, 50, 23, 485-489.

Gonoreea

Aurel Ivan

Date generale

Gonoreea, infecţie specifică omului, cauzată de *Neisseria gonorrhoeae*, ocupă un loc principal între afecţiunile cu agenţi etiologi transmişi pe cale sexuală. Această infecţie a fost cunoscută din Antichitate, fiind semnalată în scrieri din China, ca şi în Vechiul Testament, iar termenul de gonoree (grec: *gone* = sămânţă, iar *rhoia* = scurgere) a fost stabilit de către Galen, pentru ca, în 1784, Swediaur să folosească denumirea de blenoragie (grec: *blennos* = mucus şi *rhegnynai* = a curge), întâlnită şi astăzi foarte frecvent, mai ales populaţional. În realitate, noţiunea de blenoragie înseamnă infecţia uretrei şi, ca atare, corect ar fi să se folosească denumirea de blenoragie sau uretrită cu gonococ care, în anumite situaţii, se poate extinde în vecinătate şi rareori la distanţă (40, 55, 69).

Agentul etiologic al gonoreei a fost descris în 1879 de Neisser, pentru ca în 1882, Leistikow şi Lőffler să reuşească multiplicarea acestuia pe diferite medii de cultură. Morbiditatea prin gonoree este evaluată, estimativ, pe baza cazurilor raportate, şi reprezintă 15-20% din totalul uretritelor. Atipismul clinic, riscul confuziei cu uretrite cu alte etiologii, posibilitatea ca în unele cazuri să se înregistreze vindecări spontane cu

recăderi sau reinfecții, automedicația și unii factori socioeconomici situează această infecție între cele cu o incidență insuficient evaluată. Morbiditatea prin gonoree a cunoscut un declin semnificativ, într-o primă etapă, după 1930, când s-au folosit sulfamidele, și în cea de a doua, după 1943, când penicilina era deosebit de eficientă (53, 69). Un prim semnal asupra apariției tulpinilor de *Neisseria gonorrhoeae* rezistente la penicilină a apărut în 1975-1976, în numeroase arii geografice, pentru ca în deceniile următoare circulația tulpinilor multiplu rezistente să devină o problemă de larg interes, atât epidemiologic, cât și clinic (15, 45, 53, 72, 75).

La nivel mondial, gonoreea, cu cele peste 120 milioane de cazuri raportate anual, dintre care 3-5 milioane în SUA, unde pentru această maladie se pierde, în fiecare an, peste 1 miliard de dolari, constituie, cu unele diferențe de la țară la țară, o problemă majoră de sănătate populațională, cu importante implicații socioeconomice (2, 8, 21, 46, 48, 66). Astfel, dacă în Suedia și celelalte țări din Scandinavia, gonoreea este, practic, eliminată, în SUA, Canada, țările din Europa Occidentală, cu toate deficiențele de raportare, se înregistrează valori de morbiditate care variază anual între 120 și 150 cazuri la 100.000 locuitori. În țările în curs de dezvoltare din Africa, Asia și America Latină, gonoreea înregistrează o reemergență evidentă, iar la femeile gravide are o prevalență medie de 4-10%, ceea ce explică prezența oftalmiei gonococice la 2-6% dintre nou-născuții vii (8, 14, 23, 31, 58, 84, 86, 92, 93, 94).

În România, gonoreea a fost dintotdeauna pe primele locuri între bolile cu transmitere sexuală, înregistrând creșteri ale valorilor de morbiditate în perioada războaielor, mai mult în urban față de rural, de 3-4 ori mai frecventă la bărbați decât la femei, cu o incidență maximă la grupurile de vârstă 15-30 ani și cu o reemergență în ultimul deceniu. În perioada 1970-1999, cazurile de gonoree raportate în România au atins valori de 30-130 îmbolnăviri la 100.000 locuitori, până în 1989, în condițiile unei raportări de nivel optim, pentru ca, în contradicție cu realitatea, din cauza unor deficiențe majore de supraveghere epidemiologică, să se raporteze 18-29 cazuri la 100.000 loc. Aceeași curbă a morbidității prin gonoree se observă și la nivelul județelor (11, 47, 55, 90).

Agentul etiologic

Gonoreea este cauzată de *Neisseria gonorrhoeae*, care este un diplococ Gram negativ, dispersat sau grupat în afara sau interiorul leucocitelor polinucleare neutrofile. Prezența diplococilor grupați intracelular constituie element de diagnostic. *Neisseria gonorrhoeae* sau, în vorbire curentă, gonococul se deosebește de alte specii de *Neisseria* prin capacitatea acestuia de a crește pe medii selective, cu glucoză, dar nu și maltoză, sucroză sau lactoză și de a reduce nitriții (15, 43, 55, 81). La microscopul electronic se evidențiază pe suprafața gonococului formațiuni filamentoase denumite „*pili*", care joacă rol în aderența acestuia între ei și de celulele epiteliale ale mucoasei uretrale, întârziind astfel fagocitarea de către polinuclearele neutrofile (9, 22, 55, 67). Cercetările de biologie moleculară au reușit să evidențieze faptul că fiecare tulpină de gonococ este capabilă să producă pili cu structuri antigenice diferite, explicându-se astfel insuccesele în prepararea de vaccinuri bazate pe pili, deși aceștia conțin peptide cu antigenitate ridicată. De asemenea, a fost identificat receptorul de pili CD46 (9, 15, 22, 33, 41). Structura antigenică a gonococului este reprezentată, îndeosebi, de *antigenul proteic* situat în pili și în membrana externă și *antigenul polizaharidic* aflat în peretele celular, cel dintâi fiind mai imunogen (15, 49, 55).

Există tehnici de laborator care pot evidenția existența serotipurilor A, B și C și a mai multor subtipuri, toate acestea având relație cu virulența și imunogenitatea diferită a tulpinilor de gonococ izolate din gonoreea asimptomatică, genitală, extragenitală și diseminată. Recent, s-au identificat două clase antigenice majore (Por A și Por B), fiecare incluzând numeroase serotipuri distincte. Tulpinile de gonococ aparținând clasei Por A sunt rezistente la antibacteriene și astfel, pot produce forme clinice severe, inclusiv bacteremia. Aceste noi structuri antigenice sunt incluse în experimente cu vaccinuri candidate, antigonoree (3, 15, 44). Prezintă importanță antigenică și lipo-oligozaharidele, fosfolipidele și variatele proteine din membrana gonococoului, între care proteinele I, II și III joacă rol deosebit în patogenie (3, 5, 9, 33). Poarta de intrare principală a gonococului o reprezintă, pentru ambele sexe, mucoasa uretrală, dar uneori acesta poate penetra și mucoasa colului uterin, cea anală și conjunctiva, dar nu și mucoasa vaginală și bucală, constituită din epiteliu pavimentos pluristratificat (5, 8, 9, 15, 55).

Rezistența gonococului față de diferite substanțe antibacteriene constituie o problemă de mare interes epidemiologic, clinic și terapeutic. După descoperirea, în 1975, a primelor tulpini de *Neisseria gonorrhoeae* producătoare de penicilinază (betalactamază), an de an, în deceniile următoare, rezistența s-a extins față de tot mai multe antibiotice, iar tulpinile cu rezistență cromozomială, frecvent întâlnite la homosexuali, se răspândesc în populația generală (13, 37, 45, 59, 71, 82, 83, 88). Gonococul nu este rezistent în mediul ambiental, este distrus la temperatura camerei în 2-3 zile, iar în mediul cu pH scăzut în câteva minute, prin iradiere solară, desicație, prin expunerea la 55°C căldură umedă în 30 minute, și acțiunea decontaminanților chimici în concentrații uzuale (11, 47, 55, 83).

Procesul epidemiologic

Infecția cu *Neisseria gonorrhoeae* are un proces epidemiologic complex, dependent atât de particularitățile agentului etiologic și ale gazdei, cât și de natura comportamentelor și nivelul socioeconomic al populației.

Sursa de agent patogen este reprezentată de *omul bolnav*, cu variate forme clinice și localizări. Deși boala este mai frecventă de 3-4 ori la bărbați decât la femei, acestea din urmă constituie sursa principală. Femeile fac, de obicei, forme clinice atipice, asimptomatice, ceea ce determină ignorarea bolii și, astfel, se constituie în „surse ascunse", dificil de depistat. La bărbați, formele acute, tipice, foarte contagioase, sunt de 5-7 ori mai frecvente decât cele cronice, care la femei sunt de peste 110 ori mai prezente decât cele acute (8, 11, 15, 21, 69).

Modurile și căile de transmitere. Gonococul se transmite de la surse la receptivi numai prin *modul*

direct, cu ocazia relațiilor sexuale. Riscul de transmitere crește, în raport direct cu natura *surselor* și cu frecvența relațiilor cu acestea. Riscul de transmitere de la *femeia-sursă* (cu uretrită cu gonococ) la bărbat este de aproximativ 20%; crește la 60-80% când acestea depășesc 4 relații sexuale. În cazul *bărbatului-sursă*, se acceptă că riscul este de 50-70%, chiar și în cazul unui singur contact, inclusiv în cazul copiilor agresați sexual (8, 14, 15, 34, 69). Cel mai adesea, transmiterea gonococului este favorizată de existența formelor asimptomatice sau a acelora cu simptome neconcludente, care sunt ignorate sau, alteori, ascunse partenerului (34, 63, 85). Transmiterea prin relații de tip homosexual este întâlnită, cu precădere, la bărbații cu asemenea comportamente (78, 91). Alte moduri și căi de transmitere, deși posibile, sunt mai rar semnalate. Astfel, infecția gonococică orofaringiană poate fi întâlnită la bărbații eterosexuali în 6-7% din cazurile cu gonoree, la 25-30% la cei homosexuali și la 10-14% la femeile sursă de gonococ. Manifestarea este locală, sub aspectul unei angine eritematoase și, rareori, ca o amigdalită exsudativă. Infecția gonococică ano-rectală a fost semnalată în 6% din totalul infecțiilor cu gonococ la femei și 5% la bărbați. Simptomatologia locală este majoritar benignă și nu sugerează diagnosticul. Localizări mai rar întâlnite sunt cele conjunctivale (cu și fără cheratite), gingivita și infecția primară cutanată (18, 69, 79). Transmiterea prin *modul indirect*, deși mai rar semnalată, datorită rezistenței scăzute a gonococului, este totuși posibilă prin mâini sau obiecte recent contaminate. Asemenea situații cu risc se pot crea în familii, variate colectivități defavorizate socioeconomic.

Sursele de gonococ cu importanță epidemiologică sunt reprezentate de femeile cu endocervicită, bărbații eterosexuali cu uretrită și homosexualii, cu localizare ano-rectală a infecției cu gonococ (47, 55, 69).

Receptivitatea la infecția cu *Neisseria gonorrhoeae* este generală, inclusiv la nou-născuți, dar nivelul ei crește o dată cu perioada maturității sexuale și cu particularitățile comportamentale dependente de numeroși factori naturali și socioeconomici. Interrelația cu alte infecții transmise sexual crește, de asemenea, receptivitatea (1, 2, 17, 55, 57).

Receptivitatea la „poarta de intrare" este scăzută la persoanele în a căror mucus este prezentă, în cantitate mare, lactoferina, care fixează fierul indispensabil dezvoltării gonococului. De asemenea, progesteronul care crește aciditatea mucoasei vaginale, inhibând astfel multiplicarea gonococului, iar creșterea concentrației intracelulare a acidului monofosforic este indusă de foliculină (8, 11, 15, 24, 69). Infecția cu gonococ este urmată de un răspuns umoral și celular, care însă are o capacitate protectivă redusă, dovadă fiind frecventele reinfecții. Imunitatea este specifică de tip, serotip și chiar de tulpină, ceea ce explică menținerea în permanență a unui fond ridicat de receptivi la infecția cu gonococ. În cazul existenței unui răspuns imunitar local eficient, mucoasele și seroasele pot fi protejate de invazia gonococului dacă tulpinile implicate nu sunt capabile să neutralizeze anticorpii de tip IgA prin proteazele acestora (5, 54, 65, 68, 69).

Factorii dinamizatori-favorizanți ai procesului epidemiologic al gonoreii sunt reprezentanți de natura comportamentelor sexuale, de urbanizare, industrializare, brasajul populațional, utilizarea ilicită a drogurilor, condiții socioeconomice deficitare, sexualizarea prematură și neprotejată, mariajul absent sau deficitar, homosexualitatea și eterosexualitatea, alcoolismul, frecvența tot mai crescută a tulpinilor de gonococ rezistente și multiplu rezistente la medicația antibacteriană, polimorfismul clinic și epidemiologic, terapia incorectă și incompletă, mai ales sub forma autoterapiei și absența unui vaccin cu uz populațional (2, 15, 46, 53, 56, 69, 73).

Formele de manifestare a infecției cu *Neisseria gonorrhoeae* pot evolua de la sporadic la pandemic. Cazurile *sporadice* se întâlnesc fără limite temporale sau spațiale, iar cele *endemice* și *epidemice* sunt prezente, predominant, în anumite arii geografice din Africa, Asia și America Latină, interesând populația urbană defavorizată socioeconomic, zonele cu intens trafic populațional, inclusiv cele afectate de conflicte cu motivații variate. Având în vedere prezența la nivel universal și tendința de reemergență, în condițiile în care omul contemporan realizează un brasaj intens, putem accepta că infecția cu *Neisseria gonorrhoeae* are un proces epidemiologic cu manifestare pandemică (15, 21, 34, 35, 58, 62, 64).

Semne clinice de recunoaștere

Manifestările clinice ale infecției cu *Neisseria gonorrhoeae* prezintă particularități în funcție de sex, forma clinică și perioada de evoluție. *Uretrita acută* este forma cea mai frecventă a infecției cu gonococ la bărbat, având o *incubație* de 1-10 zile, cu o medie de 2-5 zile, urmată de *invazie*, caracterizată printr-un debut insidios, cu prezența scurgerilor uretrale, care devin purulente în 1-2 zile și se însoțesc de disurie. Multe cazuri se pot vindeca spontan în această fază, altele evoluează asimptomatic. În cazul implicării unor serotipuri mai agresive, evoluția uretritei va fi tipică și fără terapie optimă se va croniciza. În asemenea cazuri, se poate înregistra prezența epididimitei acute, a edemelor și adenopatiilor zonale, a prostatitei, a inflamării veziculelor seminale, a infecțiilor glandelor Cowper și Tyson (15, 29, 52, 55). La femei, infecția cu gonococ are, cel mai frecvent, o localizare primară la nivelul endocervixului. Aceasta poate fi întâlnită, ocazional, periuretral, și la glandele Barholin. În general, infecția cu gonococ, la femei, este mai dificil de depistat în timp optim, din cauza atipismului și a asocierii *C. trahomatis* și *Tr. vaginalis*. Peste 90% dintre femeile cu gonoree pot fi asimptomatice (29, 51, 55, 69). *Incubația* are o durată cu variabilitate mai mare decât la bărbați, situându-se în jurul a 10 zile. *Invazia* are un debut insidios, cu simptome de cervicită, uretrită și scurgeri vaginale, uneori purulente, și disurie. În *perioada de stare*, pot să apară și alte simptome, între care durerile abdominale sau pelvine care, deseori, exprimă prezența salpingitei. De cele mai multe ori, diagnosticul nu poate fi pus decât asociind examenul obiectiv local cu cel de laborator (11, 51, 55, 70). Atât la bărbați, cât și la femei, celelalte localizări posibile ale infecției cu *Neisseria gonorrhoeae* se vor manifesta prin semne diferite a căror semnificație nu este ușor de stabilit. O situație

particulară se poate întâlni când infecţia cu gonococ, aşa cum se poate întâmpla în 10-20% dintre cazurile de gonoree la femei, poate să se asocieze cu manifestări variate care exprimă prezenţa endometritei, salpingitei, abcesului tubar, peritonitei pelvine sau alte localizări locale. Asemenea manifestări pot fi urmate de infertilitate secundară, sarcini ectopice şi dureri pelvine cronice (18, 51, 70). Infecţia cu gonococ la femeia gravidă creşte riscul de avort spontan, naştere prematură, ruperea precoce a membranelor fetale şi mortalitate infantilă (19, 30, 42, 51). Mamele infectate pot transmite gonococul la copil *in utero* în timpul travaliului şi în perioada *post-partum*, creându-se riscul apariţiei conjunctivitei acute şi a oftalmiei *neonatarum*, cea mai frecventă manifestare a infecţiei cu gonococ la nou-născut (1, 17, 57). Bacteremia cu gonococ poate, în 0,5-3% dintre cazuri, să determine manifestări de tipul artritelor septice, dermatitelor şi altor complicaţii, astăzi rar semnalate, cum ar fi endocardita, meningita, osteomielita, afecţiunile bronhopulmonare ş.a. Asemenea manifestări ale infecţiei cu gonococ pot fi semnalate la persoanele cu rezistenţă generală scăzută, cu variate tare organice şi în prezenţa unor tulpini de *Neisseria gonorrhoeae* agresive, multiplu rezistente la antibiotice (4, 30, 36, 39, 42, 77).

Prevenţia

Prevenţia generală, realizată prin măsuri şi mijloace comune, cu adresabilitate populaţională, constituie modalitatea cea mai eficientă pentru evitarea infecţiei cu *Neisseria gonorrhoeae*, ca şi cu ceilalţi agenţi patogeni care sunt implicaţi, uneori asociativ, în producerea grupului de „infecţii cu transmitere sexuală". Educaţia populaţională este diferenţiată pe grupuri de vârstă, pe medii şi structură socioeconomică, pentru a se asigura cooperarea la adoptarea unor comportamente protective în ce priveşte relaţiile sexuale. Pentru grupurile cu risc crescut, cum sunt tinerii de toate categoriile, dar şi prostituatele, homosexualii, consumatorii de droguri, şoferii de cursă lungă, militarii ş.a., se impune realizarea de programe educaţionale vizând promovarea relaţiilor sexuale protejate cu prezervativ şi în condiţii de igienizare (11, 12, 21, 34, 43, 55, 60, 61, 85, 89). În aceeaşi direcţie, poate avea efecte prevenţionale generale şi realizarea de *screening*-uri, pentru a cunoaşte şi neutraliza sursele de gonococ şi prevalenţa tulpinilor rezistente la antibiotice în anumite categorii populaţionale (69, 75, 83).

Prevenţia specială are în vedere posibilitatea, limitată la anumite situaţii, de utilizare a antibioticelor, înainte şi imediat după o relaţie sexuală cu risc potenţial. Se pot realiza şi tratamente „de grup" pentru neutralizarea surselor în anumite categorii populaţionale, asigurându-se măsurile necesare evitării selecţionării de tulpini rezistente de gonococ (15, 26, 32, 53, 69, 87). *Prevenţia specifică*, bazată pe utilizarea de vaccinuri, constituie o prioritate. Capacitatea deosebită de variabilitate a antigenelor *pili, Opa* şi *Los* ale gonococului creează obstacole, încă insuficient depăşite, în realizarea unor vaccinuri eficiente, cu administrare populaţională (7, 38, 52, 74). Cercetările, în desfăşurare, asupra eficienţei unor vaccinuri candidate preparate din proteine antigenic stabile au dus la rezultate încurajatoare şi la convingerea că numai vaccinoprevenţia ar putea rezolva atât problemele medicale, cât şi cele socioeconomice (6, 7, 10, 34, 38). Până în prezent, s-au efectuat numeroase cercetări pentru a obţine vaccinuri antiinfecţie cu gonococ, însă, în multe cazuri, acestea s-au soldat cu eşecuri, deoarece răspunsul imun faţă de antigenele comune ale *Neisseria gonorrhoeae* a fost insuficient de protectiv. Astfel, au fost exprimentate vaccinuri antiidiotip şi mai multe preparate vaccinale care includ diferite subunităţi antigenice, dovedindu-se imunogene; în schimb, un vaccin preparat din autolizat de gonococ, experimentat pe oameni, în Canada, nu a dat rezultate concludente (25, 26, 27, 28, 80, 81). Pentru a obţine vaccinuri mai eficiente, cercetările au fost orientate în direcţia utilizării, ca material antigenic, a trei constituienţi celulari: proteinele din membrana externă, lipopolizaharidele şi pili. Vaccinurile preparate din *proteine membranare* şi *lipopolizaharidice* au evidenţiat imunogenitate în experimente realizate pe şoareci şi embrioni de pasăre. *Vaccinul preparat din gonococi cu pili* produce o creştere de 10-50 de ori a titrului anticorpilor, iar după o vaccinare parenterală, anticorpii specifici apar şi la nivelul mucoasei genitale. Atât anticorpii serici, cât şi cei de la nivelul mucoaselor genitale persistă timp de peste un an de zile. Majoritatea persoanelor vaccinate devin rezistente la infecţia cu doze mari de gonococ introduse intrauretral. Experimentele efectuate pe voluntari au demonstrat imunogenitatea şi siguranţa vaccinurilor antigonoree preparate din gonococi cu pili, ar rămâne de rezolvat problema variabilităţii antigenice a acestora (38, 50, 67).

În prezent, continuă cercetările pentru evaluarea inocuităţii, antigenităţii şi eficacităţii diferitelor tipuri de vaccin antigonoree şi se sugerează posibilitatea preparării unor vaccinuri pe bază de recombinanţi genetici şi lipopolizaharide sintetice.

Bibliografie

1. Alexander E.R.: Gonorrhea in the newborn; *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1988, 549, 180-196.
2. Alexander L.L.: Sexually transmitted diseases: perspective on this growing epidemic; *Nurse Pract.*, 1992, 17, 31, 37-42.
3. Becker K.M., Glass G.E. *et al.*: Geographic epidemiology of gonorrhea in Baltimore, Maryland, using a geographic information system; *Am. J. Epidem.*, 1998, 147, 7, 709-716.
4. Belding M.E., Carbone J.: Gonococcemia associated with adult respiratory distress syndrome; *Rev. Infect. Dis.*, 1991, 13, 1105-1107.
5. Blake M.S., Gotschlich E.C.: Gonococcal membrane proteins: speculation on their role in pathogenesis; *Progr. Allergy*, 1983, 33, 298-313.
6. Blake M.S., Wetzler L.M., Gotschlich E.C. *et al.*: Developing a gonococcal protein I vaccine; *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1989, 251, 315-327.

7. Boslego J.W., Tramont E.C., Chung R.C. *et al.*: Efficacy trial of a parenteral gonococcal pilus vaccine in men; *Vaccine*, 1991, 9, 154-612.
8. Brunham R.C., Embree J.E.: Sexually transmitted diseases: current and future dimension of the problem in the third world. În: *Reproductive Tract Infections: global impact and priorities for women's reproductive health*; Germain A., Holmes K.K., Piot P. *et al.* (coord.), Plenum, New York, 1992, 35-58.
9. Buchanan T.M., Chen K.C.S., Jones R.B. *et al.*: Pili and principal outer membrane protein of *Neisseria gonorrhoeae*: immunochemical, structural and pathogenic aspects. În: *Immunology of Neisseria gonorrhoeae*; Brooks G.F., Gotschlich E.C., Holmes K.K. *et al.* (coord.), American Society for Microbiology, Washington DC, 1978, 145-154.
10. Cohen M.S., Cannon J.G., Jerseu A.E. *et al.*: Human experimentation with *Neisseria gonorrhoeae*: rationale methods and implications for the biology of infection and vaccine development; *J. Infect. Dis.*, 1994, 169, 534-537.
11. Colțoiu Al.: Infecția gonococică. În: *Dermatovenerologie*; sub red.: Al. Colțoiu, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1993, 758-782.
12. Coulaud J.P.: Epidemiology and prevention of the neonatal transmission of gonococcus and *Chlamydia*; *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1991, 84, 5, 597-602.
13. Cornelissen C.N., Kelley M., Hobiss M.M. *et al.*: The gonococcal transferin receptor is required for human infection; *Mal. Microbiol.*, 1998, 27, 64-616.
14. Cronberg S.: The risc and fall of sexual transmitted diseases in Sweden; *Genitourinary Med.*, 1993, 69, 184-186.
15. Dallabetta G., Hook E.W.: Gonococcal infections; *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 1987, 1, 25-54.
16. Danielson D.: *Gonorrhoea* and syphilis in Sweden – past and present; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1990, Suppl., 69-76.
17. Desenclos J.C., Garrity D., Scraggs M. *et al.*: Gonococcal infection of the newborn in Florida 1984-1989; *Sex. Transm. Dis.*, 1992, 19, 105-110.
18. Doyle M.B., De-Cherney A.H., Diamond M.P.: Epidemiology and etiology of ectopic pregnancy; *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 1991, 18-1-7.
19. Edwards L.E., Barrada M.M.I., Harmann A.A. *et. al.*: Gonorrhea in pregnancy; *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1978, 132, 637-641.
20. Ehret J.M., Judson F.N.: Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: the beginning of the end?; *Sex. Transm. Dis.*, 1998, 25, 522-526.
21. Eng T.R., Butler W.T.: *The hidden epidemic*; National Academy Press, Washington DC, 1997.
22. Forest K.T., Bernstein S.L., Getzoff E.D., So M. *et al.*: Assembly and antigenicity of the *Neisseria gonorrhoeae* pilus mapped with antibodies; *Infect. Immun.*, 1996, 64, 644-652.
23. Fox K.K., Whittington W.L., Levine W.C. *et al.*: Gonorrhea in the United States, 1981-1986. Demographic and geographic trends; *Sex. Transm. Dis.*, 1998, 25, 386-393.
24. Fox K.K., Thomas J.C. *et al.*: Longitudinal evaluation of serovar-specific immunity to *Neisseria gonorrhoeae*; *Am. J. Epidem.*, 1999, 149, 4, 353-359.
25. Glynn A.A., Ison C.: Vaccin against gonorrhea; *Brit. Med. J.*, 1977, 6095, 1155-1165.
26. Greenberg L.: On the immunity and the prevention of gonorrhea; *World Med. J.*, 1971, 6, 111-115.
27. Greenberg L., Diena V.V., Kenny C.P. *et al.*: Preliminary studies on the development of a gonococcal vaccine; *WHO Bull.*, 1971, 45, 531-535.
28. Gulati S., McQuillen D.P., Sharon J. *et al.*: Experimental immunization with a monoclonal anti-idiotipe antibody that mimics the *Neisseria gonorrhoeae* lipooligosaccharide epitope 2C7; *J. Infect. Dis.*, 1996, 174, 6, 1238-1248.
29. Handsfield H.H., Lipman T.O., Harnisch J.P. *et al.*: Asymptomatic gonorrhea in men: diagnosis, natural course, prevalence and significance; *N. Engl. J. Med.*, 1973, 290, 117-123.
30. Handsfield H.H.: Disseminated gonococcal infection; *Clin. Obstet.Gynecol.*, 1975, 18, 131-142.
31. Handsfield H.H., Schwebke J.: Trends in sexually transmitted diseases in homosexually active men in King County, Washington, 1980-1990; *Sex. Transm. Dis.*, 1990, 17, 211-215.
32. Hawley H.B.: Gonorrhoea. Finding and treating a moving target; *Postgraduate Med.*, 1993, 94, 105-111.
33. Heckels J.E.: Molecular studies on the pathogenesis of gonorrhea; *J. Med. Microb.*, 1984, 18, 293-307.
34. Holmes K.K., Johnson D.W., Trostle J.H.: An estimate of the risk of men acquiring gonorrhea by sexual contact with infected females; *Am. J. Epidem.*, 1970, 91, 170-174.
35. Hopkins T.J.: US has epidemic of sexually transmitted disease; *BMJ*, 1998, 317, 7173, 1616-1624.
36. Ingram C.W., Nichole B., Martinez S. *et al.*: Gonococcal osteomyelitis: case report and review of the literature; *Arch. Intern. Med.*, 1991, 151, 177-179.
37. Ison C.A., Easmon C.S.: Epidemiology of peniciline-resistant *Neisseria gonorrhoea*; *Genitourinary Med.*, 1991, 67, 4, 307-311.
38. Ivan A., Azoicăi D.: Vaccinarea antigonoree. În: *Vaccinologie*; sub red.: A. Ivan, D. Azoicăi, Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 192-193.
39. Jackman J.D., Glamann D.B.: Gonococcal endocarditis: twenty-five year experience; *Am. J. Med. Sci.*, 1991, 301, 221-230.
40. Judson F.N.: Gonorrhoea; *Med. Cl. North Am.*, 1990, 74, 6, 1353-1366.
41. Kallstrom H., Liszewski M.K., Atkinson J.P., Jonsson A.B.: Membrane cofactorprotein (MCPor CD-46) is a cellular pilus receptor for pathogenic *Neisseria*; *Mal. Microbiol.*, 1997, 25, 639-647.
42. Kerle K.K., Mascola J.R., Miller T.A.: Disseminated gonococcal infection; *Am. Fam. Physician*, 1992, 45, 209-214.

43. Koumans E.H., Johnson R.E., Knapp J.S. *et al.*: Laboratory testing for *Neisseria gonorrhoeae* by recently introduced nonculture tests: a performance review with clinical and public health considerations; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 27, 1171-1180.
44. Knapp J.S., Tam M.R., Nowinski R.C. *et al.*: Serological classification of *Neisseria gonorrhoeae* with use of monoclonal antibodies to gonococcal outer membrane protein I; *J. Infect. Dis.*, 1984, 150, 44-48.
45. Knapp J.S.: *Neisseria gonorrhoeae* rezistant to ciprofloxacin and ofloxacin; *Sex. Transm. Dis.*, 1998, 25, 425-426.
46. Lacey J.N.C., Merrick W.D., Bensley C.D., Fairley I.: Analysis of the sociodemographly of gonorrhoea in Leeds, 1989-1993; *MMJ*, 1997, 314, 7096, 1715-1719.
47. Longhin S., Antonescu Şt., Popescu A.: *Dermatologia*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1971.
48. Low N., Daker W.G., Barlow D., Pozniak L.A.: Gonorrhea in London: results of a cross sectional study; *BMJ*, 1997, 314, 7096, 1719-1724.
49. Mandrell R.E., Lesse A.J., Sugai J.V. *et al.*: Phenotypic variation in epitope expression of the *Neiseeria gonorrhoeae* lipooligosaccharide; *J. Exp. Med.*, 1990, 171, 1649-1664.
50. Mc Chesney D. *et al.*: Genital antibody response to a parenteral gonococcal pilus vaccine; *Infect. Imm.*, 1982, 36, 1006-1010.
51. McCormack W.M., Stumacher R.J., Johnson K. *et al.*: Clinical spectrum of gonococcal infections in women; *Lancet*, 1977, 1, 1182-1185.
52. O'Rourke M., Ison C.A., Renton A.M. *et al.*: Opa-typing: a high-resolution tool for studying the epidemiology of gonorrhoea; *Mal. Microbill.*, 1995, 17, 865-875.
53. Perine P.L., Morton R.S., Piot P. *et al.*: Epidemiology and treatment of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*; *Sex. Transm. Dis.*, 1979, 6 (Suppl.), S 152-S 158.
54. Plummer F.A., Chubb H., Simonsen J.N. *et al.*: Antibody to Rmp (outer membrane protein 3) increases susceptibility to gonococcal infection; *J. Clin. Invest.*, 1993, 91, 339-343.
55. Popescu A.: Infecţii gonococice. În: *Boli cu transmitere sexuală*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1982.
56. Potterat J.J.: „Socio-geographic space" and sexually transmissible diseases in the 1990; *Today's Life Sci.*, 1992, December, 16-23.
57. Rawston S.A., Bromberg K., Hammershlag M.R.: STD in children: syphilis and gonorrhea; *Genitourin. Med.*, 1993, 69, 66-75.
58. Rice R.J., Roberts P.L., Hansfield H.H.: Sociodemographic distribution of gonorrhoeae incidence: implications for preventions and behavioral research; *Am. J. Publ. Hlth.*, 1991, 81, 10, 1252-1258.
59. Riquette L., Trudeau T., Turcotte P.: Emergence of *Neisseria gonorrhoeae* strains with decreased susceptibility to ciprofloxacin, Quebec, 1994-1995; *CCDR*, 1996, 22, 121-125.
60. Roddy R.E., Zekeng L., Ryank A. *et al.*: A controlled trial ofnonoxynol-9 film to reduce male-to-female transmission of sexually transmitted diseases; *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 504-510.
61. Rosenberg M.J., Davidson A.J., Chen J.H. *et al.*: Barrier contraceptives and sexually transmitted diseases in women: a comparison of female-dependent methods and condoms; *Am. J. Publ. Health.*, 1992, 82, 669-674.
62. Ross J.D., Scott D.R.: Seasonal variation in gonorrhoea; *Europ. J. Epidem.*, 1992, 8, 2, 252-255.
63. Rothenberg R.B.: The geography of gonorrhea: empirical demonstration of care group transmission; *Am. J. Epidem.*, 1983, 117, 688-694.
64. Sandstrom E.G., Ruden A.K.: Markers of *Neisseria gonorrhoea* for epidemiological studies; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1990, 69, 149-156.
65. Scholes D., Daling J.R., Stergachis A. *et al.*: Vaginal doushing as a risk factor for acute pelvic inflammatory disease; *Obstet. Gynecol.*, 1993, 81, 601-606.
66. Sherard J., Forsyth J.R.: Homosexually acquired gonorrhoea in Victoria, 1983-1991; *Med. J. Australia*, 1993, 158, 7, 450-453.
67. Siegel M. *et al.*: Gonococcal pili: safety and immunogenicity in humans and antibody function in vitro; *J. Infect. Dis.*, 1982, 145, 300-306.
68. Stone K.M., Grimes D.A., Magder L.S.: Personal protections against sexually transmitted diseases; *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984, 155, 180-188.
69. Sparling P.F., Handsfield H.H.: *Neisseria gonorrhoeae*. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. , ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2242-2258.
70. Sweet R.L.: Pelvic inflammatory disease; *Hosp. Pract.*, 1993, 28 (Suppl. 2), S 25- S 30.
71. Tapsall J.W., Phillips E.A., Schultz T.R. *et al.*: Strain characteristics and antibiotic susceptibility of isolates of *Neisseria gonorrhoeae* causing disseminated gonococcal infection in Australia; *J. J. STD-AIDS*, 1992, 3, 273-277.
72. Tapsall J.W., Limnios E.A., Shultz T.R.: Continuing evolution of the pattern of quinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Sydney, Australia; *Ex. Transm. Dis.*, 1998, 25, 415-417.
73. Thomas J.C., Schoenbach V.J., Weiner D.H. *et al.*: Rural gonorrhea in South-eastern United States: a neglected epidemic?; *Am. J. Epidem.*, 1996, 143, 3, 269-278.
74. Tramont R.C.: Gonococcal vaccines; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1989, 2 (Suppl.), S 74-S 77.
75. Van-Dyck E., Crabbe F., Nzila N. *et al.*: Increasing resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in West and Central Africa; *Sex. Transm. Dis.*, 1996, 24, 32-37.
76. Van-Putten J.P.M., Robertson B.D.: Molecular mechanisms and implications for infection of lipopolysaccharide variation in *Neisseria*; *Mal. Microbiol.*, 1995, 16, 847-853.
77. Weiss P.J., Kennedy C.A., McCann D.F. *et al.*: Fulminant endocarditis due to infection with penicillinase – producing *Neisseria gonorrhoeae*; *Sex. Transm. Dis.*, 1991, 19, 288-290.

78. Whitaker L., Rentoin A.M.: Teoretical problem of interpreting the recently reported increase in homosexual gonorrhoea; *Europ. J. Epidem.*, 1992, 8, 2, 187-191.
79. Wiesner P.J., Tronca E., Bonin P. *et al.*: Clinical spectrum of pharyngeal gonococcal infection; *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 181-185.
80. *** A vaccine against gonorrhea; *Brit. Med. J.*, 1977, 48, 393-396.
81. *** *Neisseria gonorheae* et les infections gonocociques; *Sér. Rapp. Techn.*, OMS, 1978, 616, 1-23.
82. *** Plasmid-mediated antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* – US, 1988 and 1989; *MMWR*, 1990, 39, 17, 284-293.
83. *** Increasing resistance to antimicrobial agents among isolates of *Neisseria gonorrhoeae* in Ontario: trends 1989-1990; *MMWR*, 1992, 18, 4, 25-31.
84. *** Increasing incidence of gonorrhea, Minnesota, 1994; *MMWR*, 1995, 44, 14, 282-286.
85. *** *Division of STD/HIV Prevention. Sexually transmitted disease surveillance, 1995*; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; Atlanta, Center for Disease Control and Prevention, 1996.
86. *** Trends in gonorrhea in Canada, 1990-1995; *CCDR*, 1997, 23, 89-92.
87. *** Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases; *MMWR*, 1997, 47 (Suppl. RR-1), S 59-S 69.
88. *** Fluoroquinolone – resistant *Neisseria gonorhoeae*, San Diego – California; *MMWR*, 1998, 47, 20, 405-408.
89. *** *Sexually transmitted disease surveillance, 1998*; Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, CDC, Sept. 1999, 71, 1-14.
90. *** Cazuri noi şi incidenţa prin gonoree, pe judeţe, în România, în anii 1970, 1980, 1985, 1989-1999; *Anuar de Statistică Sanitară*, 1999; Centrul de calcul, statistică sanitară şi documentare medicală, Ministerul Sănătăţii şi Familiei, Bucureşti, 1999, 78-81.
91. *** Increases in unsafe sex and rectal gonorrhea among men who have sex with men – San Francisco, California, 1994-1997; *MMWR*, 1999, 48, 3, 45-48.
92. *** Number and rate of reported cases of gonococcal infections for Canada: 1989-1998; *CCDR*, 2000, 26, S5 (Suppl.) 56-58.
93. *** Gonorrhea – US, 1998; *MMWR*, 2000, 49, 24, 538-543.
94. *** Gonorrhea – reported cases per 100.000 population by sex, United States, 1984-1999; *MMWR*, 2001, 48, 53, 38-40.

Holera

Constantin Ciufecu

Date generale

Există descrieri care evocă simptomatologia holerei, vechi de peste 2000 ani. Totodată, în vocabularul unor populaţii din zone endemice apar unele denumiri care atestă prezenţa unei boli epidemice, cu simptomatologie gastrointestinală şi fenomene de deshidratare: vomismente, diaree, torpoare, sete, paloare, cianoză, crampe etc. Până la începutul secolului al XIX-lea, nu există nici un document scris care să ateste prezenţa holerei. În 1817, a debutat prima pandemie de holeră, urmată de alte cinci, până în 1923, şi de ultima, cea de a şaptea, cu care suntem contemporani. Prima pandemie este situată între 1817 şi 1823, iar cea de a doua a avut loc între 1829 şi 1851. Cea de a 3-a pandemie (1852-1859) şi-a datorat debutul atât importului, cât şi recrudescenţei; teama de maladie a determinat prima încercare de cooperare internaţională, conferinţa sanitară de la Paris din 1851, urmată de alte 14, până în 1938. În 1903, Convenţia internaţională stipula obligaţia de notificare reciprocă a tuturor semnatarilor. În 1907, se înfiinţează Oficiul Internaţional de Igienă, urmat în 1920 de Organizaţia pentru Sănătate a Ligii Naţiunilor şi de Organizaţia Mondială a Sănătăţii în 1948. Cea de a 3-a pandemie a debutat în Iran, Mesopotamia, şi s-a extins treptat, în Vestul şi Nordul Europei. De remarcat că, în 1854, în Toscana, Filippo Pacini pune în evidenţă bacterii incurbate pe care le numeşte *Vibrio cholerae*. Cea de a 4-a pandemie, are loc între 1863 şi 1879. Pelerinajul la Mecca determină, în 1865, cea mai mare epidemie de holeră cu 30.000 decese dintr-un total de 90.000 pelerini. Cea de a 5-a pandemie a avut loc între 1881 şi 1896. Cea de a 6-a pandemie între 1899 şi 1923. În cursul războiului balcanic şi primului Război Mondial, holera a fost prezentă în zona Balcanilor, cu zeci de mii de cazuri. Holera va dispărea din Europa în 1923-1924. Între 1926 şi 1960, holera este prezentă epidemic în zonele endemice din Asia de Sud-Est şi Est, Afganistan, Iran, Golful Persic, Egipt (33.000 cazuri cu 20.500 decese în epidemia din Egipt din 1947). În fine, cea de a 7-a pandemie debutează în 1961, fiind în continuă desfăşurare, cu fluxuri şi refluxuri. Dacă în primele 4 pandemii agentul rămăsese necunoscut, în pandemia a 5-a şi a 6-a, izolările au pus în evidenţă vibrionul holerei de grup 0:1 (biotipul clasic). Cea de a 7-a pandemie prezintă particularitatea de a fi determinată de biotipul *eltor*, cunoscut încă din 1905 ca un „vibrion paraholeric", dotat cu capacitate hemolitică. Experţii OMS îl declară „holerigen", biotipul *eltor* adăugându-se astfel biotipului clasic. Ceea ce a contribuit la extinderea rapidă a acestui biotip au fost deplasările populaţiei şi trupelor la care s-au adăugat mijloacele de transport rapide.

Încercările, mai ales în Africa, de a controla epidemia prin antibiotice, vaccinuri şi igienizare, s-au soldat, constant, cu eşecuri. Aplicarea tratamentului precoce pentru rehidratare va scădea letalitatea de la 50% la

7-10%. În 1973, OMS recomandă renunţarea la certificatul internaţional de vaccinare, deoarece rolul imunizării în controlul epidemiei este limitat. Ţările afectate raportează zeci şi sute de mii de cazuri anual. Vibrionul biotip *eltor s-a* substituit celui clasic, chiar în zonele hiperendemice (India, Bangladesh), o perioadă de câtiva ani, după care reapare şi biotipul clasic, ambele coexistând actualmente în această zonă. Holera s-a endemizat în unele ţări din Africa şi America de Sud. În ţările cu standarde sanitare şi socioeconomice convenabile (apa potabilă asigurată, sanitaţie, supraveghere epidemiologică corectă etc.), importul s-a limitat fie la un număr redus de cazuri secundare, fie la focare epidemice care au putut fi stăpânite.

Deşi holera a constituit prima boală care a beneficiat de un sistem de supraveghere modern, în clasificarea internaţională a bolilor având codul 001, raportarea lasă de dorit în unele ţări hiperendemice sau endemizate în ultimele decenii (Asia de Sud-est, Africa etc.), prin lipsa structurilor medicale (statistici vitale incomplete) sau chiar prin neraportarea voită, pentru a evita pierderi economice, turistice etc. În aceste situaţii, sunt raportate cazuri de „boală diareică gravă cu deshidratare". Nici definiţia decesului prin holeră şi a bolii nu este acceptată şi utilizată universal şi nu are un numitor comun. De aceea, datele statistice, la nivelul globului, lasă în mod cert de dorit în ceea ce priveşte morbiditatea şi mortalitatea.

Confirmarea bacteriologică ar rezolva problema, dar aceasta se poate efectua în ţările care au mijloace. Seroepidemiologia holerei depinde de punerea în evidenţă a anticorpilor vibriocizi specifici, dar cu persistenţă redusă. Raportul real între numărul infecţiilor şi cazurile raportate se consideră a fi de 10 la 1. Concluzia principală care se desprinde din experienţa ultimei pandemii este imposibilitatea evitării cazurilor de import, pe de o parte, precum şi posibilitatea certă de a-i limita extinderea, dacă se aplică măsurile de prevenire şi control în cadrul unei supravegheri epidemiologice de calitate.

Agentul etiologic

Agenţii patogeni ai holerei „adevărate", „asiatice", remarcabili prin potenţialul lor epidemic, aparţin genului *Vibrio*, cel mai important gen din familia *Vibrionacee* (Veron, 1965), reprezentată de cele patru genuri cunoscute (*Vibrio*, *Fotobacterium*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*), asociate pe baza asemănărilor morfoculturale, fără presupunerea unei similitudini genetice. Studiile de genetică moleculară arată că vibrionii aparţin primei superfamilii de bacterii Gram negativ, cu două linii filogenetice (*Vibrio*, *Fotobacterium* şi *Aeromonas*).

Genul *Vibrio* cuprinde bacili Gram negativ, drepţi sau incurbaţi, asporulaţi, necapsulaţi, mobili în medii lichide, cu ajutorul unor flageli. Anaerobi facultativi, cu metabolism fermentativ şi oxidativ, chemoorganotrofi, cresc în medii minerale care conţin D-glucoză şi clorură de amoniu. Cu puţine excepţii, fermentează fără gaz glucoza. Toate speciile, cu o singură excepţie, sunt oxidazopozitive. Sodiul stimulează creşterea; cele mai multe specii sunt halofile. Au ca habitat mediile acvatice (estuarine, marine etc.), făcând parte din flora indigenă a acestora. Membrii genului *Vibrio* sunt sensibili la acţiunea 2,4-diamino-6,7 diizopropil pteridina (agentul vibriostatic 0/129), cu unele excepţii. Membrii genului *Vibrio*, indigeni ai apelor estuarine, marine, salmastre, au cerinţe în ceea ce priveşte concentraţia de cationi (mai ales Na^+, K^+, Mg^{2+}), mai mult decât microorganismele „terestre" (*Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Enterobacteriaceae*); aceştia vor creşte deci foarte greu în medii care conţin sub 0,5% clorură de sodiu. Chiar speciile (*Vibrio cholerae* şi *Vibrio mimicus*) cu ascendenţă în mediul acvatic/marin, adaptate însă la intestinul uman (concentraţie în intestin a NaCl este de 0,85%) şi considerate singurele specii „terestre", necesită, pentru o bună creştere, 1% clorură de sodiu. Majoritatea vibrionilor cresc între pH 5,6 şi 9,6, cu un optimum la 7,6-8,6. Comparativ cu alţi bacili Gram negativ, cresc şi se dezvoltă mult mai rapid. Speciile patogene pentru om cresc şi se dezvoltă bine între 30 şi 37°C; nu cresc la +4°C. Epidemiologia şi microbiologia medicală rămân interesate mai ales de *Vibrio cholerae* (0:1 şi 0:139), care este vibrion holerigen, şi *Vibrio parahemolyticus*, care produce gastroenterita şi infecţiile părţilor moi.

Vibrio cholerae este specie patogenă pentru om. *Vibrio cholerae* (Pacini, 1954) sau *Vibrio comma*, cum a fost denumit în 1884, de R. Koch, care l-a pus în evidenţă şi l-a considerat agent etiologic al holerei, a fost clasificat în *vibrioni holerici de grup 0:1* şi *vibrioni holerici de grup non 0:1*. Deosebirea are la bază structura antigenică, antigenul lipopolizaharidic somatic (LPS) 0, specific fiecărui grup. Specificitatea somatică 0:1 reuneşte toate tulpinile dotate cu potenţial epidemic, enterotoxigene, patogene, capabile să determine cea mai gravă dintre diarei, „holera" epidemică. Tulpinile cu specificitate somatică 0:1 pot aparţine celor trei serotipuri cunoscute *Inaba* (antigen A şi C), *Ogawa* (antigen A şi B), *Hikojima* (antigen A, B, şi C), funcţie de ponderea cantitativă a unor fracţiuni antigenice (Burrows, în 1946, a descris 13 factori antigenici desemnaţi cu primele 13 litere majuscule ale alfabetului: A → M). Sunt considerate majore primele 3 (A, B şi C). Caracterizarea unei tulpini de vibrion holeric 0:1 şi deci denumirea corectă vor cuprinde: specia: *Vibrio cholerae*, grupul: 0:1 sau non 0:1; serotipul: *Inaba*, *Ogawa*, *Hikojima* şi biotipul: *cholerae* (clasic) sau *eltor*. Separarea în cele două biotipuri nu are la bază structura antigenică, ci unele caractere biochimice fenotipice: (reacţia Voges-Proskauer; aglutinarea hematiilor de găină, prezenţa hemolizinei, precum şi sensibilitatea/rezistenţa la polimixină şi la acţiunea fagului IV Mukerjee, setul de fagi biotip clasic). Din 1992 însă, emergenţa unei noi tulpini holerigene, dotate cu acelaşi potenţial epidemic, *serogrupul 0:139 Bengal*, s-a adăugat grupului 0:1. Serogrupului 0:139 Bengal i s-a recunoscut capacitatea holerigenă, prezenţa lui în teritoriu impunând notificarea internaţională (OMS).

Până la începutul deceniului 9 al secolului XX, exista unanimitate în a considera vibrionii holerigeni adaptaţi la condiţiile intestinului uman, capabili să se multiplice, să determine infecţia sau boala şi să se elimine, o dată cu conţinutul intestinal, atribute care defineau omul ca unică sursă de agenţi patogeni, prezenţa lor în mediul extern fiind explicată prin contaminare fecală şi supravieţuire variabilă, funcţie de asocieri favorabile sau acţiuni adverse ale mediului extern. Afirmaţia „omul sursă unică" a fost reconsiderată, începând din 1978, şi aceasta datorită dovezilor după care, cel puţin în zonele incriminate,

vibrionii holerigeni s-au dovedit a fi locuitori indigeni ai unor medii acvatice, asocierea lor cu organisme vii (zooplanctonice, crustacei) sau plante acvatice, multiplicarea şi eliminarea în mediul acvatic atrăgând atenţia asupra acestor surse.

Vibrionii sunt bacili asporulaţi acapsulaţi, Gram negativ, cu dimensiuni medii de la 1,5-2 la 0,3-0,4 microni, cu capete rotunjite sau uşor turtite, monotrihi. Lungimea flagelului terminal polar depăşeşte de 4-5 ori lungimea corpului bacilar. Posedă un bogat echipament enzimatic. Cu rol în antigenitate sunt constituenţii din structura flagelului (proteina – antigenul H) şi a peretelui celular (lipopolizaharidul = antigenul „O" = endotoxina germenilor Gram negativ). Vibrionii se dezvoltă cu uşurinţă în apă peptonată, bulion, agar nutritiv şi gelatină, favorizaţi de prezenţa sărurilor biliare, sulfitului, teluritului de potasiu, a teepolului, substanţe utilizate, de altfel, în mediile uzuale, selective, destinate izolării.

Rezistenţa/sensibilitatea la agenţii cu acţiune antibacteriană. Vibrionii holerei sunt puţin rezistenţi la acţiunea agenţilor fizici şi chimici uzuali. Sunt inactivaţi în 10 minute la 60°C, rezistă însă la –20°C câteva săptămâni, dar sunt sensibili la uscăciune şi la pH sub 6,0. Vibrionii sunt sensibili la tetracicline, cloramfenicol, aminoglicozide, acid nalidixic, cotrimoxazol, cu diferenţe de tulpină. Sensibilitatea sau rezistenţa este controlată cromosomal, dar poate fi şi plasmid mediată (Tanzania, Bangladesh, *V. cholerae 0:1*), indusă de factori presori (de exemplu, administrare în masă a tetraciclinei – Tanzania). Durata rezistenţei vibrionului de grup 0:1 în mediul exterior (apă, alimente, diverse materiale) depinde de temperatură, natura pH-ului, umiditate, concentraţia în zaharuri, prezenţa florei bacteriene competitive. La temperatura camerei (25°C) şi a frigiderului (5-10°C), vibrionii supravieţuiesc în alimente fierte: orez, paste făinoase, clătite cu legume, peşte, carne, arpacaş, budincă de orez, seminţe de legume, creveţi, cârnaţi, ouă, cereale, spanac, roşii, mazăre, cartofi, 2-5, respectiv 3-5 zile; în legume proaspete: roşii, ceapă, vinete, mazăre, ţelină, fasole verde, seminţe de fasole, bame, dovleac, cartofi, varză, castraveţi, pepeni, salată verde, morcovi, conopidă, usturoi, ardei iute, dovlecei, pătrunjel, porumb, 1-7 respectiv 7 zile; peşte, crevete sărate, fructe de mare, scoici, fileuri de peşte, peşte uscat sau afumat, 2-5 respectiv 7-14 zile; curmale, stafide, smochine, arahide, nuci, alune, 1-3 zile; bere, băuturi nealcoolizate, ape gazoase 1, respectiv 1 zi; lapte, produse lactate, îngheţată, unt, 7-14, respectiv 14 zile sau peste; orez, leguminoase, grâu, 1-3, respectiv 3-5 zile; piper roşu, scorţişoară, chimen, piper boabe, piper râşnit, dafin, 1-5 zile; bomboane, 1-2 zile; apă de rezervor sau puţ, 7-13, respectiv 18 zile; apă de mare, 10 până la 60 zile; foi de aluminiu, monede metalice, hârtie, cărbune, ciment, articole de metal, diverse minereuri, suprafeţe vopsite, 1-2 zile şi articole din bumbac şi mătase, tutun, cauciuc, materiale plastice, piele, 3-7 zile.

Diagnosticul bacteriologic al cazului acut este relativ simplu şi sigur datorită numărului foarte mare (între 10^6 până la 10^9 germeni pe ml de lichid diareic) de vibrioni prezenţi, precum şi a numărului mult mai mic al celorlalţi germeni existenţi, de regulă, în flora fecală. Atât în cazul holerei determinate de *vibrionul 0:1*, biotip clasic, cât şi mai ales în cazurile determinate de *biotipul eltor* şi *vibrionul 0:139 Bengal*, datorită spectrului clinic larg al bolii (de la inaparent la grav), stabilirea diagnosticului de holeră, bazat numai pe simptomatologie clinică, este practic imposibil, ceea ce scoate în evidenţă rolul indispensabil al laboratorului de bacteriologie în diagnosticul de focar şi caz (extra- şi intraepidemic). Produsele patologice (conţinut intestinal, vărsătură) recoltate corespunzător constituie un act important al diagnosticului bacteriologic, de care poate depinde confirmarea bacteriologică. Transportul şi conservarea prelevatelor la laborator se fac utilizând mediul Cary-Blair. Utilizarea benzilor de hârtie sugativă, înmuiate în scaunul lichid şi introduse în pungi de plastic termosudate după înmuiere, asigură umiditatea şi supravieţuirea timp de 6 săptămâni (93,7% izolări), comparativ cu 83,4% pe mediul Cary-Blair. Se pot utiliza şi metode rapide de depistare direct în prelevat sau metode de cultivare, izolare, identificare. Metodele rapide (examenul microscopic pe fond întunecat, blocarea mobilităţii cu ajutorul serului aglutinant specific, fără prezervant, imunofluorescenţa directă sau indirectă) în focare pot orienta ancheta şi măsurile, fiind urmate de izolarea, identificarea, caracterizarea izolatului. Izolarea şi identificarea presupun însămânţarea pe medii de îmbogăţire (apa peptonată alcalină pH 9,6) şi direct pe medii slab selective (B.S.A.) sau selective (T.C.B.S.). Identificarea serologică, pe lamă, utilizează seruri aglutinante specifice (anti-*vibrion holeric de grup 0:1* şi *anti-non 0:1 139 Bengal*) neadsorbite sau adsorbite, eventual anticorpi monoclonali (determinarea serotipului *Ogawa* sau *Inaba*), caracterizarea biochimică (fermentarea unor carbohidraţi, prezenţa, absenţa unor enzime etc.), ceea ce permite diagnosticul de gen, specie şi biotip (*Inaba* sau *clasic*). Valoarea epidemiologică a serotipajului este redusă, dată fiind răspândirea celor două serotipuri circulante; diferenţierea lor serologică se bazează pe prezenţa antigenelor majore (*Inaba A* şi *C*; *Ogawa A* şi *B*, precum şi *C* în cantităţi foarte mici, ceea ce impune utilizarea serurilor adsorbite sau a anticorpilor monoclonali).

Retrospectiv, se pot utiliza teste serologice de tipul: *aglutinare in vitro*, de preferat cu antigen viu (culturi în vârstă de 3 ore); anticorpii anti-H sunt practic absenţi, putând fi puşi în evidenţă doar anticorpii anti-O, persistenţi 2-3 luni, după care titrul lor scade sub 1/20; testul *anticorpilor vibriocizi*, dependenţi de complement, test de mare sensibilitate; prezenţa anticorpilor vibriocizi corelează cu protecţia, se evidenţiază titruri mai mari decât anticorpii aglutinanţi, fiind şi mult mai persistenţi; testul *hemaglutinării indirecte*, titrurile obţinute corelează cu titrul aglutinant şi vibriocid; *testul ELISA* testează prezenţa anticorpilor anti-„O" din clasa Ig M, Ig G sau totali, ca şi prezenţa anticorpilor antitoxici. Testarea anticorpilor antitoxici este utilizată în stabilirea prevalenţei infecţiei, în diagnosticarea cazurilor asimptomatice şi a celor necomfirmate bacteriologic. Prezenţa vibrionului în apă, inclusiv uzată, şi alimente presupune izolarea şi identificarea germenului, acestea fiind căi majore de transmitere.

În 1992, a fost izolat *serotipul 0:139*, derivat din tulpinile 0:1 ale biotipului *eltor*, probabil prin transducţie fagică, capabil să determine epidemii extensive ca şi 0:1, deşi aparţinea serogrupei non 0:1, un *eltor* căruia i-a fost inserată, după deleţie, gena care codifica

polizaharidul capsular 0:139. Acest serotip are acelaşi comportament fenotipic ca şi *eltor 0:1*, cu excepţia inaglutinabilităţii cu serul 0:1; este mai rezistent în mediul exterior, determină infecţii asimptomatice, fiind holerigen (produce enterotoxina holerică) şi toxina Zot (*Zonula occludens*). Din punct de vedere epidemiologic, incidenţa în epidemii a vibrionului *0:139* interesează toate vârstele, cu un maximum la adulţi, cu un comportament epidemic identic cu al grupei 0:1, când pătrunde pentru prima dată în zonele lipsite de holeră. Explicaţia rezidă în faptul că populaţia respectivă, în ambele cazuri, este receptivă faţă de un agent patogen care nu a mai circulat endemo-epidemic. Factorul de virulenţă determinant, atât la *0:1*, cât şi la *0:139*, este reprezentat de toxina virionului clasic, recunoscută, la care s-au mai adăugat toxina *Zonula occludens* (Zot) şi toxina accesorie (ACE) al cărei rol în patogeneză nu este bine cunoscut. Toxina holerică (enterotoxina-holotoxina) este o proteină constituită din subunitatea A, biologic activă, înconjurată de inelul pentametric al subunităţii B, prin care are loc ataşarea toxinei de receptorul specific al enterocitului. Toxinogeneza, cantitativ, variază de la tulpină la tulpină; din mediul extern se izolează şi tulpini atoxinogene. Ambele biotipuri produc o toxină cu activitate biologică identică. Subtipurile sunt distribuite variat, în diverse zone geografice, uneori fiind prezent un subtip într-o anumită zonă geografică sau mai multe (circulaţie policlonală). În cazul biotipului *eltor* multienzim, electroforeza identifică 4 tipuri, ribotipajul, 9 ribotipuri, electroforeza în câmp pulsat, 36 tipuri. Lizotipia, care a utilizat diverse seturi de fagi, a fost practic abandonată.

V. holeric 0:1 (*eltor*) toxigen persistă în apa estuarelor, a unor medii acvatice (ape dulci sau salmastre), aşa cum s-a dovedit în unele zone geografice (Australia, Louisiana, Bangladesh). Nişa ecologică nu este perfect cunoscută, asocierea care explică persistenţa fiind cu zooplanctonul (crustacei, copepode), fitoplanctonul şi cu plantele mediilor acvatice. Vibrionii, dotaţi cu chitinază, pot utiliza materialul polizaharidic – chitina pentru nutriţie şi multiplicare, jucând astfel un rol important în circulaţia materiei în natură, prin transformarea imenselor cantităţi de chitină existente în mediile acvatice. A fost descrisă, de asemenea, starea dormindă a vibrionilor, viabili, dar necultivabili (pusă în evidenţă prin imunofluorescenţă), stare în care trec când condiţiile de mediu devin vitrege, cu „probabilitatea" de a reveni la starea vegetativă anterioară.

Patogenie şi antigene cu rol în imunitate. După depăşirea barierei gastrice şi pătrunderea *V. holerei* (Vh) în mediul alcalin al duodenului, au loc ataşarea de epiteliul intestinal, multiplicarea şi colonizarea intestinului. Procesul ataşării, mai puţin cunoscut, presupune motilitate, urmărirea gradientului chemoatractant, un echipament enzimatic care să permită V.h. străbaterea stratului de mucus, continuu secretat de celulele intestinale (mucinaza, neuroaminidaza), precum şi participarea factorilor proteici de suprafaţă ai bacteriei, pe de o parte, şi a receptorilor mai degrabă nespecifici ai enterocitului, pe de alta. Ancorarea germenilor explică şi ineficacitatea unor mecanisme nespecifice de apărare locală, ca de exemplu secreţia continuă de mucus, mişcările persistaltice şi, nu în ultimul rând, acţiunea de spălare pe care o exercită lichidul secretat. Toxina secretată de către germenii ataşaţi epiteliului se leagă prin cele cinci unităţi ale subunităţii B de receptorul specific gangliozidul M1, se încrustează şi formează un canal prin care pătrund în celulă subunităţile A1 care, la rândul lor, acţionează prin intermediul adenilciclazei, inhibă absorbţia sodiului şi stimulează secreţia de Cl, ceea ce duce la producerea diareei; toxina Zot contribuie la rându-i în creşterea permeabilităţii mucoasei, afectând joncţiunile intercelulare. Doza infectantă pare să varieze în limite destul de largi, începând cu chiar 1000 germeni; experimental, doza infectantă s-a situat între 10^6-10^7 şi 10^8 (cu sau fără alcalinizarea prealabilă a mediului stomacal); doza infectantă 100% fără alcalinizare prealabilă este imensă, ajungând la 10^{10}-10^{11}.

Semne clinice de recunoaştere

Clinic, holera se caracterizează prin pierderi de lichid şi electroliţi, masive în cazurile grave; în primele 12-24 h, se pot pierde cantităţi de până la un litru pe oră de lichid diareic izotonic, cu un conţinut redus de maximum 20% proteine, concentraţiile în miliechivalenţi la litru de sodiu (116), cloruri (100), potasiu (30) şi bicarbonat (40) fiind foarte apropiate celor din plasmă. Durata diareei variază de la câteva ore la 7-8 zile (cazuri netratate). Proporţional cu gravitatea, pierderile masive de lichid se produc în primele 12-24 ore, după care descresc progresiv. Diareea secretorie se produce la nivelul intestinului subţire, mai mult la nivelul duodenului decât al ileonului. Pierderea unei cantităţi de lichid egală cu minimum 12% din greutatea corporală duce sistematic la exitus. Nu se constată modificări histopatologice la nivelul mucoasei intestinale. Pierderile de lichid şi electroliţi conduc la şoc hipovolemic, hemoconcentrare, hipopotasemie, acidoză, ceea ce se manifestă prin stupoare – comă, tahicardie, aritmie, hipotensiune, cianoză periferică, afonie, dispnee cu polipnee, oligurie – anurie, spasme musculare, uneori la copii, ileus paralitic şi febră. Există diferenţe semnificative în ceea ce priveşte ponderea procentuală a formelor clinice, acceptate actualmente de majoritatea specialiştilor (grave, moderate, uşoare şi asimptomatice), generate de biotipul clasic comparativ cu *eltor*. Astfel, în zonele endemice, biotipul clasic generează 11% forme grave, faţă de 2% la *eltor*; 15% forme moderate, faţă de 5%; 15% forme uşoare, faţă de 18% şi 59% forme asimptomatice, faţă de 75% la *eltor*. Raportul între cazurile simptomatice şi asimptomatice variază de la 1 la 3, în zone fără endemie, şi de la 1 la 100 în cele endemice, în funcţie de zona geografică, biotip, faza epidemiei şi dimensiunea inoculului. Epidemiile explozive prezintă mai multe cazuri severe, probabil datorită surselor care furnizează inoculuri mari.

În protecţia umană sunt implicaţi: *antigenul flagelar*, proteic, termolabil identic la grupa 0:1 şi non 0:1, cu rol în imunitatea câştigată, anticorpii specifici reducând motilitatea, care este acceptată ca un atribut al virulenţei; *antigenul somatic* „0", lipopolizaharidic, cu rol major în protecţia indusă, întreaga activitate antibacteriană a serurilor umane fiind practic dirijată împotriva LPS-ului, (poate fi absorbită cu LPS purificat); *exo-enterotoxina*, capabilă să inducă anticorpi antitoxici, neutralizanţi şi *antigenele proteice de suprafaţă* (proteinele membranei externe OMP) ale membranei flagelare, pilii. Factorii de suprafaţă, prin mecanisme specifice sau nespecifice şi în absenţa aglutinării sau imobilizării germenilor, promovează ataşarea şi deci colonizarea, antigenitatea unora conferindu-le şi o anumită semnificaţie

prevențională demonstrată de: prezența unei rezistențe superioare la animalele imunizate cu acești factori și existența anticorpilor față de aceste proteine de suprafață la convalescenți. Printre factorii proteici de suprafață, fimbriile (pili) joacă un rol cert în aderență.

În *convalescență*, la 4-5 zile de la debut, în serul bolnavilor încep să apară anticorpii aglutinanți, vibriocizi și antitoxici, cărora li se adaugă și anticorpii locali intestinali. Între a 7-a și a 14-a zi, titrurile aglutinante și vibriocide ating valori maxime, după care încep să scadă în următoarele 4-6 săptămâni, până la dispariție, mai rapid, în maximum 3 luni, la bolnavii în vârstă de peste 4 ani și mai lent, până la 6-7 luni, peste această limită de vârstă. Titrul anticorpilor aglutinanți este mai mare decât cel al anticorpilor vibriocizi, evoluția lor în dinamică fiind paralelă; în schimb, titrul anticorpilor vibriocizi reflectă mai bine gradul de protecție imună activă naturală. Astfel, dublarea titrului anticorpilor vibriocizi într-o populație corelează cu scăderea cu 50% a morbidității, incidența bolii scăzând și pe măsura creșterii treptate a numărului de persoane cu anticorpi vibriocizi (în zonele endemice, 85% din populația de peste 30 ani posedă titruri considerate protectoare). În cazul infecțiilor asimptomatice, datorită stimulului antigenic redus, anticorpii aglutinanți și vibriocizi cresc în dinamică (de 4 ori la interval de 10 zile) numai la circa 60% din subiecți. În ceea ce privește structura anticorpilor, funcție de fracțiunile antigenice A, B, C, se notează întotdeauna prezența în concentrații mai mari a anticorpilor anti-A. Din punctul de vedere al apartenenței la clasele de imunoglobuline, anticorpii aglutinanți și vibriocizi, induși după contactul primar, aparțin clasei IgM, cei de după contactul secundar (reinfecție) aparținând clasei IgG. Atât anticorpii IgM, cât și cei IgG sunt dotați cu activitate aglutinantă, vibriocidă, complement mediată și antitoxică; se pare însă că sunt necesare cantități mult mai mari de IgG pentru aglutinare sau vibrioliză. După infecție, se instalează imunitatea, care durează câțiva ani și care nu este eficace 100%; se cunosc infecții simptomatice repetate la aceeași persoană în cursul unui singur an. *Biotipul clasic* este mult mai bun inductor de imunitate, comparativ cu *biotipul eltor*, care conferă o protecție față de ambele biotipuri de maximum 60-70%; faptul ar putea explica și durata actualei pandemii generate de *eltor*. După infecția cu grupul 0:1, imunitatea față de vibrionul *0:139* este nulă, deși posedă aceeași toxină, faptul subliniind rolul minor pe care-l joacă imunitatea antitoxică.

Procesul epidemiologic

După mai bine de un secol de cercetări, holera continuă să sfideze toate măsurile menite să-i stăvilească expansiunea și să intrige lumea specialiștilor cu acele însușiri ecobiologice ale agentului patogen care ar putea să-i explice persistența în natură. În zone indemne de holeră, apariția bruscă a cel puțin unui caz cu transmitere secundară, având ca sursă cazul index „importat", se consideră focar epidemic, a cărui extindere, în timp și spațiu, depinde atât de condițiile locale (geografice, climatice, densitatea și comportamentul populației etc.), cât și de capacitatea serviciilor medicale de a interveni eficient. În zonele endemice sau hiperendemice, epidemia se constituie prin creșterea bruscă, și de regulă sezonieră, a numărului de cazuri, peste nivelul obișnuit înregistrat an de an (în anumite zone geografice, focarele apar concomitent, deși distanțate în spațiu și fără relații epidemiologice între ele). În ceea ce privește endemia, ceea ce o diferențiază de epidemie este prezența permanentă, cu apariții periodice, a unor cazuri sporadice de boală, dispersate teritorial, în perioada/perioadele interepidemice, sursa de vibrioni fiind locală și necunoscută, importul în absența unor dovezi concludente fiind exclus. Dată fiind persistența cvasicontinuă a cazurilor, când sporadice, când epidemice, asemenea zone (Bihar, Assam, Bengalul de Vest, Orissa, Bangladesh etc.) pot fi considerate epidemice cu adevărat. Sublinierea rolului pe care îl are persistența holerei în timp în etichetarea unei zone drept endemică se datorează existenței noțiunii de endemie temporară, termen introdus în epidemiologia holerei de Bernard, încă din 1926, și exemplificat de unele constatări de tipul celei lui Robertson și Pollitzer, care, în 1938, într-o zonă din China Centrală, într-o localitate situată pe un afluent al fluviului Yang-Tze, atestă prezența microfocarelor și a vibrionului 0:1 în apele afluentului, în lunile de iarnă, timp de câțiva ani consecutiv, după care înregistrează dispariția bolii și stingerea epidemiei. În considerarea unei zone drept endemică temporar, este necesar să se țină cont de durată (variabilă în mod cert) în relație cu ceilalți factori locali (densitatea și comportamentul populației, standardele de igienă etc.), de care depinde „colonizarea" zonei, în prezența unei dovezi de excludere a importului. Zonele cu adevărat endemice și hiperendemice se caracterizează prin: anumite latitudini geografice; sol aluvionar de joasă altitudine; rețea hidrografică cu pânză freatică puțin profundă și bogată; ape stagnante sau lent curgătoare; rețea de suprafață care formează frecvent zone de deltă, teritorii inundabile; climat cald și umed; faună și floră acvatică specifică (moluște și crustacee comestibile, copepode etc., anumite plante acvatice, alge etc.); populații cu densități, de obicei, foarte mari și cu niveluri deficitare ale igienei.

Persistența în natură a vibrionilor holerigeni este explicată prin diverse mecanisme care intervin, în timp și loc, în mod diferit, după cum urmează: portajul „cronic", îndelungat, cu un rol minor și numai pe intervale mici de timp (7-14 zile în cazurile netratate și maximum 6-7 zile în cele tratate); rolul acestor excretori temporari este cert în epidemie, ca o verigă a lanțului de transmitere; supraviețuirea vibrionilor în mediul extern este limitată în timp; cifrele în zile sunt orientative și provin din experiențe de laborator, observațiile de acest gen, în condiții naturale de supraviețuire, fiind insuficiente, ceea ce reclamă prudență în extrapolare; transmitere continuă prin cazuri asimptomatice, interepidemic, mecanism dovedit în zonele endemice, dar cu pondere redusă; existența unui ciclu extraintestinal, o existență liberă a vibrionilor holerigeni în mediul acvatic. Vibrionul holerei de *grup 0:1* este perfect adaptat la viața din apele saline, făcând parte din flora autohtonă a anumitor medii estuarine, de unde considerarea infecțiilor umane primare, rare, ca evenimente întâmplătoare în ciclul biologic al germenului. Persistența în mediul acvatic este influențată de capacitatea vibrionului de a se asocia cu suprafețe specifice, creându-și astfel un micromediu ambiant favorabil supraviețuirii. Aderența pare să fie specifică, flagelul polar având un rol de mediere; prezența chitinazei îl implică în circulația materiei în natură, în

transformarea imenselor cantități de chitină existente în ape (zooplankton, copepode, crustacei); mai mult, fixarea pe chitina de după năpârlire permite sedimentarea mai rapidă, sedimentul oferind condiții mult mai favorabile decât coloana de apă. Vibrionul holerei este asociat în viața marină cu: cianobacterii (*Anabaena variabilis*); diatomee (*Skeletonema costatum*); alga verde (*Rhizoclonium fontanum*); feofite (*Ascophylum nodosum*); lintița (*Lemna minor*); plante de apă flotante (rădăcina zambilei de apă *Eichornia crassipes*) şi crabi (vibrionii colonizează intestinul posterior şi mediu). Teaca mucilaginoasă a *A. variabilis* permite concentrarea şi multiplicarea vibrionilor (1000-5000 ori mai mult decât în apă), cu păstrarea viabilității/supraviețuirii 15 luni. În cazul *Lemna minor*, vibrionii utilizează carbonul organic dizolvat şi excretat de aceasta. Mucusul produs de unele alge creează zone calme, lipsite de turbulența mediului acvatic, ca şi încetinirea fluxului de carbon care se degajă în atmosferă, fără a afecta toxinogeneza. Observația epidemiologică a asocierii epidemiilor (zona golfului Bengal) cu înflorirea algelor şi abundența copepodelor este cunoscută, cu rol acceptat în transmitere, prin ingestia apelor costale. Gradul de însorire, pH-ul, temperatura, nutrienții afectează starea fiziologică, virulența, supraviețuirea, numărul vibrionilor holerici în mediul acvatic. Este suficientă asocierea factorilor care duc la înflorirea algală, creşterea concentrației zooplanctonului în prezența vibrionului holerei şi a curenților marini, pentru ca holera să apară şi să se răspândească rapid (pe cale acvatică, costal, Chile, Peru). Starea de latență, starea dormantă (o extindere a noțiunii clasice de supraviețuire), este dovedită experimental; apare ori de câte ori vibrionii întâmpină condiții vitrege de existență (absența nutrienților, modificării de pH, concentrația de săruri, temperaturi) sub formă de stres fizico-chimic.

În 1993, ca urmare a epidemiilor din Asia, Africa, America de Sud, s-au raportat la OMS 376.845 cazuri, cu 6781 decese, de către 78 de țări. În 1995, numărul cazurilor raportate se ridica la 1.075.372. În 1997, numărul țărilor care au notificat holera scăzuse la 65, pentru ca în 1998 să crească cu 9. Holera este prezentă an de an, numărul țărilor afectate, al cazurilor şi deceselor este variabil, subraportarea zonelor endemice fiind o realitate. Fatalitatea înregistrează, după țări, cifre de 1,2% până la 3,3%. În zone lipsite de rețea medicală, (Amazonia), fatalitatea s-a ridicat până la 13,5% şi chiar 20% (1997, în Tanzania). Incidența variază, de asemenea, după aria geografică, la fel şi cazurile spitalizate care variază între 0,5 şi 5‰.

Holera are sezonalitate, fiind o prezență endemică în lunile calde, iulie-septembrie, în emisfera nordică, şi ianuarie-martie, în cea de sud. Sunt variații de la zonă la zonă, în interiorul continentului asiatic; probabil că explicația ține de modificările sezoniere ale ciclului biologic, ale vehiculelor şi gazdelor.

Receptivitatea este generală, necorelată cu vârsta, sexul sau rasa. Severitatea bolii are relații cu grupa sangvină O1. În India şi Bangladesh, unde grupa O1 este rară în populație, cele mai multe cazuri spitalizate aparțin acestei grupe, la fel şi în Peru, unde grupa O1 este mult mai răspândită în populație. Sunt afectate toate vârstele în zonele endemice cu variații în funcție de factori ca: alimentația şi obiceiurile. Boala este mai gravă la gravide şi la bătrâni (7,1$^{0}/_{000}$ peste 65 de ani şi 2,5$^{0}/_{000}$ între 15 şi 24, în Mexic, în 1999). Incidența bolii este mai mare la grupurile mici de vârstă (1-4 ani) din cauza absenței sau rarității contactelor subinfectante, a căror frecvență, în zonele endemice, creşte cu vârsta, pe măsura modificării regimului şi a obiceiurilor alimentare. Profesia corelează cu toate situațiile în care locul de muncă este legat de mediul acvatic (pescari, culegători de fructe de mare etc.). Sunt expuse mai ales zonele marginalizate (*bidonville*-uri, *slums*-uri) ale aşezărilor umane aglomerate, taberele de refugiați (Rwanda etc.). Holera este cert asociată cu sărăcia şi lipsa mijloacelor de trai. Afectarea barierei naturale, reprezentată de aciditatea gastrică, favorizează o incidență mai mare a celor cu hipoaclorhidrie, gastrite, rezecții ale stomacului.

Manifestările procesului epidemiologic sunt diferite, după zonele în care holera epidemică a pătruns pentru prima dată şi zonele endemice în care persistă de ani de zile. În zonele indemne în care apar epidemii, toate vârstele expuse pot fi cuprinse, modul de transmitere fiind prin modul de viață neigienic; nu există purtători cronici, iar cazurile de infecție subclinică sunt rare. Difuziunea secundară este variabilă, studiul epidemiei, prin metoda caz-martor, fiind realmente folositor şi indicat. În cazul unor zone endemice din țări în curs de dezvoltare, sunt expuşi riscului copiii (2-15 ani); modul de transmitere este multiplu (apă, alimente, obiecte, mâini, muşte contaminate), sursele de origine acvatică sunt prezente, infecțiile atipice sunt frecvente, iar populația seropozitivă este, mai ales, de peste 15 ani. Apariția cazurilor secundare este comună, studiul epidemiologic familial fiind indicat ca metodă preferențială. Dacă zona endemică aparține unor regiuni dezvoltate, sunt expuse riscului toate vârstele, cu mod de transmitere unic (crustacei, moluşte, fructe de mare), cu surse acvatice prezente şi infecții atipice puține, populația fiind seronegativă. Cazurile secundare sunt rare, iar studiul caz/martor este recomandat.

Holera endemică. Punerea în evidență a ciclului extraintestinal acvatic al vibrionului holeric subliniază faptul că endemicitatea nu presupune continua contaminare obligatorie a mediului, cu ape contaminate cu dejecte umane. În Africa, holera a devenit endemică în zone din interiorul continentului, la distanță deci de zonele costale, ceea ce presupune adaptarea vibrionului şi îndepărtarea atât de modelul endemiei generate de sursele acvatice, cât şi de cele ale zonelor tropicale/subtropicale hiperendemice, cu populație densă, care trăieşte în apropierea unor surse de apă utilizată pentru băut, nevoi culinare, îmbăieri, spălarea rufelor şi defecare, în egală măsură. Sursele acvatice explică endemicitatea unor zone ca Louisiana (SUA), dar şi, probabil, reapariția focarelor (în zonele hiperendemice), distanțate şi concomitente (Bangladesh). *Holera epidemică* are caracteristici diferite, după cum focarele apar în zone lipsite de holeră sau în zone endemice situate în regiuni dezvoltate economic sau în curs de dezvoltare (India, Bangladesh).

Căile şi modurile de transmitere includ, ca predominant, modul de viață neigienic, mai ales în zonele cu niveluri igienico-sanitare deficitare. Doza infectantă este variabilă, aciditatea gastrică reprezentând o barieră naturală de apărare. De altfel, epidemiologic este demonstrată „prinderea" rapidă în epidemie a

persoanelor cu hipoclorhidrie, aclorhidrie, rezecție de stomac. Hipoclorhidria este asociată cu malnutriția, gastritele cronice și deficiențe ale vitaminei B12. La copii, producerea gastrică de acid clorhidric este mai redusă decât la adult. Reducerea terapeutică a acidității (substanțe tampon, cimetidină, ranitidină) sau prin consum de frunze de cola, canabis, ca și prin alimentele care pot să scadă aciditatea, au, de asemenea, un rol evident (prânzuri bogate în cărnuri, laptele, orezul). *Transmiterea prin apa contaminată* a fost semnalată încă din 1854, de John Snow, cu ocazia epidemiei de holeră de la Londra. Transmiterea prin apa potabilă contaminată, distribuită în sistemul centralizat, este rară, utilizarea însă a apelor de suprafață pentru băut și alte nevoi transmite vibrionul holerei, mai ales în zonele „în curs de dezvoltare". Există zone cu risc mare (India, Bangladesh) unde se folosesc canalele de irigație, comparativ cu cele din preajma cursurilor de apă (debite mai mari, viteza de curgere), unde riscul este mai redus. Consumul apelor minerale necarbonatate, contaminate, deși îmbuteliate, poate fi cale de transmitere (Portugalia, 1974). Apa stocată în gospodărie, păstrată, chiar acoperită, în recipienți cu gură largă, este lesne contaminată de membrii familiei cu infecție asimptomatică (introducerea degetelor, o dată cu recipientul cu care se scoate apa pentru băut), reducerea cazurilor cu 75% fiind obținută doar cu înlocuirea recipienților cu gură largă, cu ulcioare de lut (gură mică doar pentru umplere și orificiu de curgere). În 1978, în epidemia din Insulele Maldive, s-a incriminat contaminarea pânzei freatice, cu apă utilizată pentru băut și nevoi menajere. Gheața provenită din apă contaminată a fost, de asemenea, implicată în epidemia din 1982, în Indonezia. *Alimentele contaminate* sunt căi de transmitere, deoarece pot constitui substratul nutritiv care permite multiplicarea masivă a vibrionului, cu posibilitatea transmiterii la distanță (fructe de mare culese în Florida și consumate la New York). Pe primul loc se situează fructele de mare, care de multe ori nu se tratează sau se tratează termic insuficient (Italia – Lodi, 1997). Între 1961 și 1984 s-au înregistrat pe glob (Asia, Europa, SUA, Micronezia) 13 epidemii, urmare a consumului de moluște, stridii, crustacee, pește crud sau sărat, orez fiert și apoi contaminat, aperitive, apă minerală, legume crude, lapte etc. *Transmiterea directă de la o persoană la alta* poate avea loc în cazul introducerii în cavitatea bucală a degetelor contaminate cu fecale provenite de la un individ cu infecție tipică sau atipică. În Bangladesh, incidența mai mare a bolii la mamele cu copii mici (vârsta expusă celui mai mare risc fiind 2-15 ani) se explică foarte probabil prin acest mod. S-a mai încriminat acest mod de transmitere în Tanzania, Africa de Sud și regiunile saheliene secetoase, ca și în cazul ceremoniilor funebre (pregătirea cadavrului prin eliminarea conținutului intestinal și clătire); masa funerară, servirea făcându-se de regulă cu degetele, mărește riscul. *Obiectele contaminate* pot interveni în transmiterea vibrionilor prin lenjeria contaminată, ustensilele de bucătărie și vasele spălate cu apă contaminată. *Alți factori de risc* pot fi considerați: *alimentarea artificială a sugarilor*; se preferă alăptarea maternă; anticorpii IgA din laptele matern protejează sugarii față de boală, nu și față de colonizare și apariția infecției asimptomatice; *aciditatea gastrică*; hipoanaciditatea, persoanele cu rezecție gastrică au probabilitatea de a contacta boala de 5,8 ori mai frecvent (epidemia din Israel); *contacții de familie* sunt expuși (apă, lenjerie), ceea ce justifică prevenția cu un agent cu acțiune antibacteriană; *călătorii* sunt, în condițiile actuale, expuși unui risc de 1 caz la 500.000.

Prevenție și control

Ciclul extraintestinal al vibrionilor holerigeni atestă persistența indefinită a lor în aceste medii, ceea ce subliniază imposibilitatea eradicării globale. Epidemiile pot fi prevenite însă, așa cum au dovedit-o cazurile importate în SUA, care nu au prezentat difuziune secundară. În celelalte țări, în care trăiește cea mai mare parte a populațiilor globului și care nu beneficiază de condiții de sanitație corespunzătoare, holera reprezintă un permanent pericol și o problemă de sănătate publică. Riscul se va diminua pe măsură ce populația educată va beneficia de măsurile care să-i asigure apă și alimente necontaminate și protecția mediului; măsuri simple, practicate corect, pot scădea incidența și stopa epidemiile, așa cum s-a semnalat: în 1991, în Santiago de Chile, se interzicea irigarea legumelor și salatei cu ape uzate, ceea ce a dus la stoparea epidemiei și la descreșterea incidenței febrei tifoide cu 90%; în 1974, în Portugalia, epidemia a fost identificată cu consumul fructelor de mare și cu îmbutelierea apei unui izvor; măsurile luate au stopat epidemia; în America Latină, s-a recomandat folosirea apei fierte, evitarea procurării de alimente de la vânzătorii ambulanți și a consumului de fructe de mare fără prelucrare termică, măsuri care au stopat epidemia etc. Utilizarea preparatelor antimicrobiene este limitată la prevenția apariției cazurilor la contacții de familie sau în alte circumstanțe, iar administrarea largă (Tanzania, Guayaquil-Ecuador) este riscantă, din cauza inducerii rezistenței.

Vaccinoprevenția. Eforturile pentru obținerea de vaccinuri eficiente depășesc un secol, fără a se fi obținut rezultate notabile. Idealul este reprezentat de un vaccin, administrabil în doza unică, pe cale orală, bine tolerat, imunogen (anti-colonizare și anti-toxic), eficace (peste 85%) în timp (5 ani), ieftin, capabil să instaleze rezistența specifică rapid (aproximativ 1 săptămână). Au fost preparate și testate nenumărate tipuri de vaccin: vaccinul Gamaleia (1888) cu vibrioni omorâți; vaccinul Ferran (1895), suspensie vie, administrată subcutanat; vaccin viu Haffkine, administrat parenteral; vaccinul corpuscular omorât, administrat subcutanat, care conferă o protecție de 50-60%, pentru 3-6 luni, fără a limita răspândirea, gravitatea, infecția asimptomatică și excreția temporară. În baza argumentelor menționate, în 1983, OMS elimină din Regulamentul Sanitar Internațional obligativitatea vaccinării călătorilor internaționali și deci și restricțiile impuse celor ce proveneau din zone contaminate, dacă nu posedau certificatul internațional de vaccinare.

Vaccinul corpuscular cu vibrioni omorâți continuă însă să fie produs pentru comercializare, alături de vaccinul Whole cel/B unit-(WC/BS) care conține, de asemenea, germeni omorâți și subunitatea B a toxinei (necesită 3 administrări orale la o lună interval; cu o eficacitate de 62% după 1 an) și vaccinul cu *vibrioni vii CVD 103 Hg R*, care se administrează *per os* etc. *Vaccinul WC/BS*, testat recent în Peru pe recruți, a conferit o protecție, după 2 luni, de 86%. Sunt în curs de

testare alte două vaccinuri cu vibrioni vii: *Peru-15* şi *CVD-111*. Ambele tulpini A^-B^+, ca şi CVD-103 Hg R, produc numai subunitatea B, fiind mai stabile; se administrează în doză unică, *per os*, o singură dată. Pe voluntari, s-au dovedit protectoare. Vaccinurile disponibile sunt recomandate călătorilor, militarilor, refugiaţilor etc. Nu se recomandă vaccinarea populaţională, nici pre-, nici intraepidemic, beneficiile fiind reduse atât medical, cât şi economic. Singurul argument practic care determină continuarea costisitoarelor cercetări pentru obţinerea unui vaccin antiholeră rămâne improbabilitatea atingerii în viitorul imediat a unor standarde optime de viaţă în zonele endemice şi şansele, mult mai mari, de a se controla holera în aceste zone prin imunizări active.

Organizarea prevenţiei şi controlului holerei. În zonele cu risc epidemiologic, cu morbitditate ridicată prin boală diareică acută infecţioasă (BDAI), supravegherea epidemiologică, inclusiv a holerei, considerată cea mai gravă dintre BDA, are un caracter continuu, asigurat printr-un program naţional, controlat şi revigorat în perioadele care constituie sezon de apariţie şi „import" al holerei. În zonele temperate (şi deci şi în România), indemne de holeră, perioada de maximă atenţie începe de la finele primăverii şi până la debutul toamnei. Colectarea şi transmiterea datelor privind BDAI, săptămânal în perioada de maximă atenţie, serveşte sesizării imediate a creşterilor de morbiditate şi mortalitate, în vederea investigării, confirmării şi declanşării de intervenţii prompte şi agresive pentru limitarea difuziunii. În perioada preepidemică de prevenire a unui eventual „import" (până la înregistrarea primului caz confirmat de holeră), se aplică măsuri generale: supravegherea sanitară a alimentaţiei cu apă potabilă, a îndepărtării apelor reziduale, a apelor pentru irigare şi de îmbăiere şi a modului de colectare, transport şi neutralizare a reziduurilor solide. La acestea se adaugă controlul salubrităţii gărilor, autogărilor, pieţelor, locurilor aglomerate, toaletelor publice, mijloacelor de transport în comun, şantierelor, zonelor turistice, precum şi a colectivităţilor organizate cu funcţionare temporară (tabere etc.) şi supravegherea sanitară a unităţilor de industrializare a laptelui, laboratoare centrale de preparare a alimentelor, unităţi de alimentaţie colectivă etc.

În cadrul programului de supraveghere epidemiologică, în vederea depistării şi confirmării rapide, se vor asigura condiţiile pentru buna funcţionare a punctelor de recoltare a probelor pentru examenul bacteriologic, cu stabilirea laboratoarelor care vor efectua investigaţiile. În perioada preepidemică, cazurile multiple de diaree vor impune efectuarea examenului coprobacteriologic pentru diverşii patogeni enterali, inclusiv vibrionul holeric. Ancheta epidemiologică se va efectua în toate focarele cu cazuri multiple de diaree, ca şi în cazul deceselor prin astfel de boli.

În *perioada epidemică* (de la primul caz confirmat până la a 10-a zi de la înregistrarea, izolarea sau decesul ultimului caz confirmat de boală), de control al holerei, măsurile se adresează bolnavilor (depistare precoce, internare, tratament, externare după examene bacteriologice), contacţilor (examen clinic bacteriologic, profilaxia contacţilor familiali cu un agent cu acţiune antibacteriană verificată) şi mediului ambiant – căilor de transmisie (întărirea şi controlul aplicării măsurilor de supraveghere din perioada preepidemică), informării şi educaţiei populaţiei. Perioada *postepidemică* începe în a 11-a zi de la izolare a ultimului caz de holeră confirmat şi/sau a decesului şi vizează depistarea şi neutralizarea surselor de vibrioni (cazuri asimptomatice, purtători) şi a căilor de transmitere (apă contaminată etc.).

Apariţia şi răspândirea holerei într-un teritoriu indemn reprezintă o consecinţă a: unor deficienţe în supravegherea epidemiologică pe plan naţional; întârzierii transmiterii informaţiilor şi insuficienţei acestora, atât pe plan naţional, cât şi între ţări; accesului redus la un tratament precoce şi corect; deficienţelor în aprovizionarea cu tot ceea ce este necesar pentru diagnostic, tratament, decontaminare etc.; deficienţelor în supravegherea mediului, aplicării normelor de igienă etc.

Vaccinoprevenţia se recomandă numai preepidemic, în situaţii potenţial periculoase (tabere de refugiaţi, populaţie expusă riscului în zone endemice etc.). *Vaccinul corpuscular cu vibrion omorât* nu mai este recomandat, din pricina eficacităţii şi a duratei limitate de protecţie (50% pentru 6 luni). Sunt preferate *vaccinurile de generaţia a II-a* WC/BS, în iminenţa apariţiei unei epidemii (două doze *per os*, la interval de 10-14 zile), protecţia conferită instalându-se la circa o săptămână de la ultima administrare. Vaccinul viu atenuat CVD 103-HgR este, de asemenea, recomandat şi comercializat, administrat *per os*, într-o singură doză, care asigură o protecţie mai rapidă după 7 zile. Aceste vaccinuri nu induc reacţii adverse (2% tulburări de tranzit intestinal în cazul vaccinului viu atenuat); WC/BS a fost singurul testat epidemiologic, dovedind inducerea protecţiei pentru 6 luni, în 85% dintre cazuri, peste vârsta de 5 ani, şi 50-60%, după 3 ani (Bangladesh şi Peru). Intraepidemic nu se practică vaccinarea, măsurile esenţiale sunt cele de igienizare, salubrizare, protecţia alimentelor şi alimentaţiei, asigurarea apei potabile şi igienizarea mediului.

Bibliografie

1. *** Cholera in 1997; *Weekly Epidemiol. Rec.*, 1998, 73, 27, 201-208.
2. Albert M.J., Neira M., Motarjemi Y.: *The role of food in the epidemiology of cholera. Review*; World Health Statistics Quarterly; Rapport Trimestrial de Statistiques Sanitaires Mondiales, 1997, 50, 1/2, 111-118.
3. Barua D., Burrows W.: *Cholera*; Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1974.
4. Barua D., Greenough III W.B.: *Cholera*; Plenum Medical Book Company, 1992.
5. Basu A., Garg P., Datta S. *et al.*: *Vibrio cholerae O:139* in Calcutta, 1992-1998: incidence, antibiograms, and genotypes; *Emerg. Infect. Dis.*, 2000, 6, 2, 139-147.
6. Beltran P., Delgado G., Navarro A. *et al.*: Genetic diversity and population structure of *Vibrio cholerae*; *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37, 3, 581-590.

7. Borroto R.J.: Survival of *Vibrio cholerae O:1* in freshwater surface and endemic cholera: a geological hypothesis; *Pan Amer. J. Publ. Health*, 1998, 4, 6, 371-374.
8. Chakraborty S., Nair G.B., Shinoda S.: Pathogenic vibrios in the natural aquatic environment. Review; *Reviews Environm. Health*, 1997, 12, 2, 63-80.
9. Chakrabarti A.K., Ghosh A.N., Nair G.B. *et al.*: Development and evaluation of a phage typing scheme for *Vibrio cholerae O: 139*; *J. Clin. Microbiol.*, 2000, 38, 1, 44-49.
10. Ciufecu C., Prisacari V.: *Vibrionul Holeric – Holera*; Ed. Medicală, Chişinău, 1995.
11. Clark C.G., Kravetz A.N., Dendy C. *et al.*: Investigation of the 1994-5 Ukrainian *Vibrio cholerae* epidemic using molecular methods; *Epidemiol. Infect.*, 1998, 121, 1, 15-29.
12. Clark C.G., Kravetz A.N., Alekseenko V.V. *et al.*: Microbiological and epidemiological investigation of cholera epidemic in Ukraine during 1994 and 1995; *Epidemiol. Infect.*, 1998, 121, 1, 1-13.
13. Damian M., Koblavi S., Carle I. *et al.*: Molecular characterization of *Vibrio cholerae O:1* strains isolated in România; *Research Microbiol.*, 1998, 149, 100, 745-755.
14. Faruque S.M., Albert M.J., Mekalanos J.J.: Epidemiology, genetics, and ecology of toxigenic *Vibrio cholarae*; *Microbiol. Molec. Biol. Review*, Washington DC, 1998, 62, 4, 1301-1314.
15. Finkelstein A.R.: *Cholera in bacterial vaccines*; Acad. Press, Londra, 1984.
16. Gupta D.N., Sarkar B.L., Battacharya M.K. *et al.*: An El Tor cholera outbreak in Maldah district, West Bengal; *J. Communic. Dis.*, 1999, 31, 1, 49-52.
17. Heyningen V.: *Bacterial Protein Toxin*; Acad. Press, Londra, 1984, 347-352.
18. Islam M.S., Rahim Z., Alam M.J. *et al.*: Association of *Vibrio cholerae O:1* with the cyanobacterium, Anabaena sp., elucidated by polymerase chain reaction and transmission electron microscopy; *Transactions Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1999, 93, 1, 36-40.
19. Jesudason M.V., Balaj V., Mukundan U., Thomson C.J.: Ecological study of *Vibrio cholerae* in Vellore; *Epidemiol. Infect.*, 2000, 124, 2, 201-206.
20. Lee J.V., Furniss A.: *Acute enteric infection of children*; Elsevier, Amsterdam, 1981.
21. Levine M.M., Black R.E., Clements L.M.: *Cholera and related diarehaes*; S. Karger, Basel, 1980.
22. Luca C. d'Oro: *Vibrio cholerae* in Italy; *Emerg. Infect. Dis.*, 1999, 5, 2, 300-302.
23. Maggi P., Carbonara S., Fico C. *et al.*: Epidemiological, clinical and therapeutic evaluation of the Italian cholera epidemic in 1994; *European J. Epidemiol.*, 1997, 13, 1, 95-97.
24. Mekalanos J.J., Rubin E.J., Waldor M.K.: Cholera: molecular basis for emergence and pathogenesis; *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 1997, 18, 4, 241-248.
25. Mitocherlich E., Marth E.H.: *Microbial Survival in the environment*; Springer Verlag, 1984, 515-544.
26. Miyagi K., Sano K., Morita C. *et al.*: An improved method for detecting faecal *Vibrio cholerae* by PCR of the Toxin A gene; *J. Med. Microbiol.*, 1999, 48, 10, 883-889.
28. Ostroff S.M., Kozarsky P.: Emerging infectious diseases and travel medicine; *Infect. Dis. Clin. N. Amer.*, 1998, 12, 1, 321-341.
29. Pollitzer R.: *Cholera*; Monograph Series no. 43, Geneva, WHO, 1959.
30. Plotkin A.S., Orenstein W.: *Vaccines*; ediţia a III-a, W.B. Saunders Company, 1999.
31. Richie E.E., Punjabi N.H., Sidharta Y.Y. *et al.*: Efficacy trial of single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in North Jakarta, Indonesia, a cholera-endemic area; *Vaccine*, 2000, 18, 22, 2399-2410.
32. Utsalo S.J., Eko F.O., Umoh F., Asindi A.A.: Faecal excretion of *Vibrio cholerae* during convalescence of cholera partients in Calabar, Nigeria; *European J. Epidemiol.*, 1999, 15, 4, 379-381.
33. Vugia D.J., Shefer A.M., Douglas J. *et al.*: Cholera from raw seaweed transported from the Philippines to California; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 1, 284-285.
34. Wai S.N., Mizunoe Y., Yoshida S.: How *Vibrio cholerae* survive during starvation; *FEMS Microbiol. Lett.*, 1999, 180, 2, 123-131.
35. World Health Organization: Cholera, 1998; *WER*, 1999, 74, 31, 257-263.

Campylobacteriozele

Constantin Ciufecu

Date generale

Reprezentanţii genului *Campylobacter* sunt bacili Gram negativ, subţiri, incurbaţi sau în spirală, frecvent izolaţi din cazuri de enterite acute la om atât în zonele subdezvoltate, cât şi în cele dezvoltate ale globului. Germenii pot determina infecţii sistemice la om, iar unele specii, îmbolnăviri ale animalelor domestice şi sălbatice. *C. jejuni* a fost semnalat, prezumtiv, de Escherich, în 1986 (frotiu colorat, din conţinutul intestinal al unor sugari decedaţi cu diagnosticul *„cholera infantum”*). Izolarea are loc pentru prima dată în 1936, de la un caz de toxiinfecţie alimentară la sugari, prin lapte contaminat (357 cazuri cu 13 decese, în SUA). Bacteria începe să preocupe sănătatea publică în deceniul opt, când diagnosticul bacteriologic ameliorat (medii cu antibiotice, atmosferă microaerofilă etc.) a permis semnalarea unei incidenţe de 5-8% mai mari decât incidenţa salmonelelor în boala diareică acută

infecțioasă, în țările dezvoltate, cu niveluri ale incidenței de 35-75%, în țările în curs de dezvoltare. S-a subliniat faptul că enteritele determinate de speciile *C. jejuni/coli* sunt toxiinfecții alimentare, în care rolul major de cale de transmitere revine alimentelor de origine animală și îndeosebi păsări cu valoare comercială (găini, pui pentru grill). *Campylobacter jejuni* este considerat acum un agent care ocupă un prim loc în structura etiologică a diareilor, participând în proporție de 80% la enteritele omului. Alte specii de *Campylobacter* (*coli*, *fetus*, *laridis*, *myointestinalis*, *upsaliensis*, *jejuni*, subspecia *doylein*, *sputorum*, *arcobacter cryacrophila* și *butzleri*) au fost asociate, de asemenea, cu bolile omului.

În prezent, campylobacterioza are caracter universal, fiind prezentă în toate ariile geografice, cu incidență mai crescută în sezonul cald, în zonele temperate, și fără sezonalitate, în cele tropicale. Informațiile privitoare la enteritele cu *Campylobacter* fatale sunt rare. Infecțiile la gazdele imuncompromise, la bolnavii cu SIDA, se asociază cu indici de mortalitate mai mari, ca și în cazurile potențial fatale, de sindrom Guillain-Barré și hemolitic uremic. Morbiditatea este evaluată numai pe baza cazurilor confirmate bacteriologic, clinic enterita fiind imposibil de separat de cea determinată de alți germeni. Majoritatea datelor provin din rapoartele spitalelor sau studiile comunitare. În unele țări, este instituit un sistem de supraveghere și raportare de tip santinelă; focarele de toxiinfecțiile alimentare sunt de regulă raportate. Investigațiile serologice au furnizat date privitoare la amprenta imunologică a populației sănătoase, utilizând în reacția antigen-anticorp, antigenele comune majorității tulpinilor (Bangladesh, Thailanda, SUA). Diagnosticul serologic se utilizează, în focarele epidemice, pentru confirmarea cazurilor cu etiologie multiplă și celor cu complicații post-infecțioase (artrite, Guillain-Barré).

Agentul etiologic

Diagnosticul de laborator furnizează date sigure, în limitele metodei utilizate. Se folosesc medii de transport al prelevatelor și cele selective, cu mulți nutrienți, îmbogățite cu sânge de cal sau oaie și care conțin antibiotice pentru inhibarea florei de origine fecală (mediul Skirow, Butzler, Campy BAP). Germenii prezenți în scaun, în număr de 10^6-10^9/gm., ca și în cazul salmonelelor, sunt detectați cu ușurință în mediile selective, mai puțin inhibitorii (Skirow). Mediile de îmbogățire sunt utile în depistarea purtătorilor. Există și tulpini de *Campylobacter** care sunt inhibate de antibioticele din mediu. Incubarea se face în microaerofilm (5% oxigen, 10% CO2 și 85% nitrogen) la 42°C (tulpini aviare), timp de 24-48 ore. Diagnosticul prezumtiv se bazează pe caracterele morfotinctoriale, culturale, prezența oxidazei și catalazei, mobilitate. În *diagnosticul serologic* se utilizează, de asemenea, antigene comune. Sondele ADN sunt uneori utilizate. Există o schemă de biotipie bazată pe hidroliza hipuratului, producerea rapidă de SH2, hidroliza ADN, ca și o schemă de lizotipaj cu 57 lizotipuri și 16% tulpini netipabile (16). Serotipajul se efectuează după schema Penner (hemaglutinare pasivă, discriminează antigenul somatic 0), cu peste 90 serotipuri, și schema Lior, cu 112 serotipuri (aglutinarea pe lamă discriminează antigenul flagelar termolabil). Metodelor de discriminare a tulpinilor, în vederea stabilirii filiațiunii epidemiologice, li se adaugă PCR (11), analiza polimorfismului lungimii fragmentelor de restricție, tipajul flagelinei (tipajul genei FIA), electroforeza în câmp pulsat, ribotipajul, ca și profilul enzimatic (6, 15, 20, 24, 25). *Caracterizarea moleculară* la care se poate recurge a permis punerea în evidență a diversității tulpinilor și contaminării încrucișate de la lot la lot, într-un abator (29), identificarea unei linii clonale dominante într-o populație de germeni (19) și analiza moleculară a tulpinilor de *Campylobacter* izolate de la bolnavi cu sindrom Guillain-Barré sau Miller Fischer (13). Doza infectantă la om a fost determinată pe voluntari, ca fiind de minimum 1000 de germeni. Germenii cresc bine la temperatura corpului gazdelor cu sânge cald (37°C) cu un optim la 42°C, temperatura păsărilor. Supraviețuirea în condiții de mediu este dependentă de temperatură, de prezența materialului lemnos, de pătrunderea germenului în structura poroasă a acestuia, iar produsele din plastic nu au efect protector, ceea ce le recomandă pentru utilizarea planșelor la tăierea cărnurilor în bucătării (7). S-a semnalat persistența *C. jejuni*, forma viabilă și necultivabilă, în apa contaminată, având potențial de risc pentru colonizarea în intestinul animalelor și omului. Între 4 și 20°C, viabilitatea și integritatea ADN-ului *C. jejuni* au fost detectate și după 116 zile (9, 21, 34). La 25°C, viabilitatea este de aproximativ 5 zile, iar la 4°C, timp de săptămâni, în apă, urină, lapte. Este sensibil la pH-ul acid, dar cel neutru și alcalin îi favorizează multiplicarea și supraviețuirea (3 luni la 37°C, în bilă). Sensibilitatea la tetraciclină și ampicilină se ridică la 80-85%, fiind, în general, sensibili și la cloramfenicol, gentamicină, furazolidon, acid nalidixic, norfloxacin, ciprofloxacin, eritromicină, ampicilină și tetraciclină (26).

Procesul epidemiologic

Incidență. Prevalență. S-au realizat multe studii referitoare la izolarea *C. jejuni* de la pacienți cu diaree și martori, în zonele în curs de dezvoltare din Asia, Africa, America de Sud etc., unde s-a înregistrat o prevalență de 4-35% în cazul diareelor și 1-29%, în cel al martorilor sănătoși. Rata izolărilor în SUA, Anglia, Israel, variază între 1,4 și $100^0/_{0000}$ pe an. Izolările raportate la CDC (SUA) începând din 1982, s-au menținut an de an la $5\text{-}6^0/_{0000}$. Studii recente remarcă izolarea de la bolnavi a *C. jejuni* cu o rată dublă față de cea a salmonelelor ($20^0/_{0000}$), ceea ce ar sugera o incidență reală de $40^0/_{0000}$. Diareele moderate, benigne, simptomatice nu determină pacientul să se adreseze medicului (doar 1 din 18), ceea ce ar sugera că incidența reală s-ar ridica până la $1000^0/_{0000}$. Letalitatea atinge valori de 0,05‰. În mediul exterior, s-au obținut izolări până la 33% din apele de suprafață și de profunzime contaminate (12, 30). S-au semnalat și izolări din nisipul plajelor investigate în Anglia, în populație de 45% (*Campylobacter* spp), cu doar 6% *Salmonella* (8). Izolările din carcasele și organele de pui, piept, aripi, pulpe etc. reușesc în proporție de 68% (carcase), până la 100% din organe și părți comercializate (32), în eșantioane de carne crudă în măcelării (23), din lapte (22), unt (40), pui grill (28), ca și din pui și fazani în crescătorii (1).

Infecțiile cu *C. jejuni* se manifestă *endemic* sau cu *focare epidemice*, mereu prezente în țările cu standarde igenico-sanitare bune (5). În zonele hiperendemice,

datorită prevalenței mari și a imunității postexpunere, prin contact cu doze subinfectante, epidemiile sunt rare; se citează și infecții asimptomatice. Transmiterea secundară, în familii, nu are loc, deşi contactele sunt foarte strânse. Factorii de risc pentru îmbolnăvirea omului sunt contactul cu animalele de fermă (bovidee, ovine, porcine, pui, cai); cu animalele de companie (câini, pisici, păsări/colivii, purtătoare sau cu diaree); prepararea și consumul alimentelor (cu maximum 4 zile înainte de apariția simptomelor), carne de pui, porc, vacă, oaie; relații cu membrii familiei cu diaree (consum comun de alimente contaminate). Infecțiile cu *C. jejuni* predomină la sexul masculin (2B/1F). În țările industrializate, se înregistrează un vârf de morbiditate la copii până la 5 ani şi un al doilea între 20 şi 29 ani. În țările subdezvoltate, cea mai mare rată de izolări se înregistrează la copii sub 1 an. Personalul crescătoriilor (păsări, porci etc.) este mai expus riscului, la fel şi homosexualii. Manifestările clinice prelungite şi severe se înregistrează la persoanele cu deficiențe imunitare şi rezistență generală nespecifică.

În crescătoriile de porci şi de găini, frecvența izolării *C. jejuni* atinge proporții de 30-90%. În intestinul puilor de găină comercializați, prezența germenilor variază în concentrații între 10^5 şi 10 x 10^7/gram. Porcii, ovinele şi bovinele sunt contaminate în mai mică măsură față de păsări (găini, rațe, gâşte, curcani). Portajul este prezent la câini şi pisici (3, 35), constituind surse potențiale pentru om (portaj 4% la pisici, 7% la câini). Pot face infecția numai pisicile şi câinii tineri, iar în cazul animalelor adulte, nu s-au găsit corelații semnificative între prezența germenilor în intestin şi apariția enteritei. Animalele din crescătorii sunt surse, iar alimentele de origine animală sunt contaminate cu *Campylobacter*. Contaminarea carcaselor are loc în abatoare, chiar până la 75% din cazuri. Uscarea cu aer rece a carcaselor de porc, oaie, vacă, cal omoară germenii şi explică absența lor în aceste cărnuri. Laptele poate fi, de asemenea, contaminat (4,5% dintr-un lot care a prezentat *Campyobacter* în conținutul intestinal în proporție de 22%). În brânza proaspătă, supraviețuirea este limitată în timp, în brânzeturile tari *Campylobacter* este rapid inactivat (sarea şi pH-ul acid). Apa potabilă poate fi contaminată prin materiile fecale ale surselor de *Campylobacter*. Teoretic, orice aliment preparat din carne tocată, în amestec, poate fi contaminat. De asemenea, alimentele de origine vegetală pot transmite *C. jejuni*, fiind contaminate prin fertilizanți organici. *Campylobacter* a fost pus în evidență și la animalele sălbatice, şi la ciori, corbi, vrăbii, păsări de apă, fazani, rațe sălbatice, porumbei. Păsările domestice sunt mai des contaminate, comparativ cu cele sălbatice. Şoarecii şi şobolanii sunt surse importante. Sporadic, germenii apar şi în intestinul vulpilor şi porcilor mistreți. Muştele pot fi contaminate. Dejecțiile, gunoiul, mâlul, nămolul apelor fecaloid-menajere, utilizate adesea ca fertilizant agricol, pot fi contaminate, iar supraviețuirea *C. jejuni* depinde de temperatură. Crescătoriile avicole sunt puternic poluate biologic, iar prin reziduurile acestora pot fi contaminate apele de suprafață (10^4/ml) şi fauna respectivă (peştii, crustaceele, scoicile).

Modurile şi căile de transmitere sunt similare germenilor cu poarta de intrare aparatul digestiv, fiind asociate inclusiv cu diareea voiajorilor. Laptele nepasteurizat şi contaminat prin mastita vacilor are un important rol în transmiterea *C. jejuni* (Anglia, SUA, Australia). Transmiterea verticală, cea de la persoană la persoană şi de la mama purtătoare, a fost semnalată. Nu este dovedită transmiterea de la pacienți la personalul medical. Au fost semnalate contaminări încrucişate în bucătării, precum şi infecții nosocomiale şi de laborator (enterite, meningite).

Semne clinice de recunoaştere

Descrierea clinică are la bază cazurile care s-au prezentat la medic şi/sau au fost internate, informațiile referitoare la cele benigne, autolimitante, asimptomatice fiind mai puțin disponibile. Cea mai frecventă manifestare a infecției cu *C. jejuni* este forma intestinală. După o *incubație* de 1-7 zile, în funcție de categoria alimentului şi numărul germenilor ingerați, manifestarea clinică îmbracă forma unei enterite acute. Debutul este caracterizat de o scurtă perioadă de febră, cefalee, mialgii, stare de disconfort general. Febra poate atinge 40°C, cu simptome generale de sindrom infecțios şi cu crampe abdominale care se accentuează şi se însoțesc de diaree, care apare brusc sau se instalează gradual. Scaunele sunt lichide, apoase, cu particule de puroi (50% din cazuri), urme de sânge şi mucus, în număr de până la 10 pe zi. Simptomele se amendează în câteva zile, notându-se recăderi în 5-10% dintre cazuri. Durata evoluției formei tipice este de 7 zile, fiind autolimitantă, alteori boala se manifestă ca o inflamație invadantă a colonului şi rectului (enterită regională, colită ulceroasă), iar Boala Crohn, colita ulceroasă preexistentă, poate deveni manifestă. Cazurile sporadice, în care febra predomină, se pretează la confuzie cu febra tifoidă. La copii, campylobacterioza se manifestă timp de aproximativ 2 săptămâni, preponderent ca o enterocolită acută, cu febră (convulsii în 90% din cazuri, diaree mucosangvinolentă, vomă, deshidratare severă. Formele extraintestinale, deşi rareori semnalate, pot fi întâlnite sub formă de colecistită acută, cu sau fără diaree; peritonită; avort septic, fără a fi precedat de enterită sau meningită la nou născuți. *Forma reactivă* indică un proces asociat cu o infecție localizată oriunde în organism şi care se poate manifesta printr-un sindrom în care hemoliza, uremia şi trombocitopenia domină tabloul clinic (descris şi în asocierea cu *Shigella*, bacilul tific, *E. coli* enterohemoragic, *Yersinia* şi unele enterovirusuri). Alteori, se poate înregistra sindromul Guillain-Barré, o formă de poliradiculonevrită şi artrite, după enterită (ca şi în cazul asocierii în *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Borrelia*). După 1-2 săptămâni apare durerea acută a unor articulații (inflamația sterilă a articulației). Tratamentul se rezumă la rezolvarea deshidratării, administrarea de antibiotice, care are avantajul că scurtează durata excreției (germenii dispar din scaun după 48 ore de administrare a eritromicinei).

Patogeneză. Imunitate. Doza infectantă minimă este în jur de 10^3 şi maximum 10^8; doza de 10^6 a indus boala la voluntari, după o incubație de 3 zile. Nu se cunosc mecanismele prin care este declanşată boala. Mobilitatea agenților patogeni contribuie la abilitatea de a coloniza şi infecta mucoasa intestinală, sunt eliminați în concentrație de 10^6-10^9/gramul de conținut intestinal, excreția durând 2-3 săptămâni. Inflamația exsudativă, hemoragică este prezentă la nivelul jejuno-ileonului şi colonului. Se pare că *C. jejuni* are invazivitate locală, unele tulpini produc citotoxină Shiga-like. Prezența unei

toxine Cholera-like nu a fost dovedită (31, 36, 37). Germenele induce formarea de anticorpi anti-LPS şi anticorpi faţă de unele proteine. Răspunsul anti-LPS este specific de tip şi specie. IgM apare în concentraţie mai mică decât IgG şi ambele încep să scadă în câteva luni. Anticorpii, care apar omolog în urma infecţiei cu o tulpină, reacţionează şi cu tulpini eterologe de *Campylobacter*. În zonele hiperendemice, anticorpii IgG sunt la apogeu în primii ani de viaţă, în timp ce anticorpii IgA cresc continuu, urmare a stimulului infecţios repetat care are un efect redus faţă de producerea de anticorpi IgG; după o infecţie acută, anticorpii IgA apar mai repede, protejând faţă de boală.

Prevenţia

Dovezile epidemiologice şi rezultatele studiilor pe voluntari sugerează posibilitatea de a preveni boala şi colonizarea prin vaccinare. Eforturile de a prepara un vaccin viu atenuat sau subunitar sunt limitate de insuficienţa cunoştinţelor de patogenie. Un vaccin oral, corpuscular omorât, s-a dovedit sigur şi eficient în experimentarea pe animal, aflându-se acum în faza de testare la om (30). Diversitatea serotipurilor limitează utilizarea vaccinoprevenţiei. Controlul efectiv se bazează pe întreruperea transmiterii de la animal la om, în mod direct sau prin apă, alimente şi obiecte, mâini contaminate. Obiectivele principale ale prevenţiei se referă la dificila sarcină de a izola strict fermele de producţie; abordarea este tentantă, dar destul de îndepărtată ca realizare; obţinerea unor produse care să conţină un număr redus de germeni, ceea ce presupune ca hrana acestor animale să fie sterilizată, fără adaosuri de făinuri nutritive, de suplimente proteice de origine animalieră; inhibarea colonizării tractului alimentar al puilor de găină cu *Campylobacter jejuni*, prin precolonizare cu tulpini sălbatice de *Campylobacter jejuni* (4); după ecloziune, într-un mediu cu floră redusă, puii fiind transportaţi în adăposturi curate şi decontaminate; adoptarea de noi tehnici de abataj, cu echipamente care să bareze difuzarea masivă a microorganismelor din tractul intestinal la nivelul carcasei (tratarea cu apă fiartă a carcaselor şi îndepărtarea penelor cu jeturi de apă; echipamente care permit curăţirea şi decontaminarea chiar în timpul procesării; ameliorarea igienei abatoarelor [10, 38], igienizare cotidiană corectă, decontaminare periodică); existenţa şi corecta funcţionare a lanţului de frig; decontaminarea alimentelor prin iradiere; pasteurizarea şi sterilizarea laptelui şi ale produselor finale; controlul punctelor critice, cu analizarea rezultatelor, urmată de informare, educare şi instruire pe categorii ocupaţionale.

Bibliografie

1. Atanassova V., Ring C.: Prevalence of *Campylobacter* spp. in poultry and poultry meat in Germany; *Intern. J. Food Microbiol.*, 1999, 51, 2/3, 187-190.
2. Altekruse D.F., Swerdlow D.L., Stern N.J.: Microbial food borne pathogens *Campylobacter jejuni*; *Veterinary Clin. North Amer. – Food Animal Practice*, 1998, 14, 1, 31-40.
3. Baker J., Barton M.D., Lanser J.: *Campylobacter* species in cats and dogs in South Australia; *Austr. Vet. J.*, 1999, 77, 10, 622-626.
4. Barrow P.A., Page K.: Inhibition of colonisation of the alimentary tract in young chickens with *Campylobacter jejuni* by pre-colonisation with strains of *C. jejuni*; *FEMS Microbiol. Letters*, 2000, 182, 1, 87-91.
5. Blaser M.J.: Epidemiologic and clinical features of *Campylobacter jejuni* infections; *J. Infect. Dis.*, 1997, 76 (Suppl. 2), Sl03-S105.
6. Boer P., Duim B., Rigter A. *et al.*: Computer-assisted analysis and epidemiological value of genotyping methods for *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*; *J. Clin. Microbiol.*, 2000, 38, 5, 1940-1946.
7. Boucher S.N., Chamberlain A.H., Adams M.R.: Enhanced survival of *Campylobacter jejuni* in association with wood; *J. Food Protect.*, 1998, 61, 1, 26-30.
8. Bolton F.J., Surman S.B., Martin K. *et al.*: Presence of *Campylobacter* and *Salmonella* in sand from bathing beaches; *Epidemiol. Infect.*, 1999, 122, 1, 7-13.
9. Bovill R.A., Mackey B.M.: Resuscitation of non-culturable cells from aged cultures of *Campylobacter jejuni*; *Microbiol.*, 1997, 143 (Pt 5), 1575-1581.
10. Cogan T.A., Bloomfield S.F., Humphrey T.J.: The effectiveness of hygiene procedures for revention of cross-contamination from chicken carcases in the domestic kitchen; *Letters Appl. Microbil.*, 1999, 29, 5, 354-358.
11. Colomina J., Villar J., Buesa J., Borras R.: Enzymatic activities of *Campylobacter jejuni, C. coli* and *C. lari*; *Rev. Argentina Microbiol.*, 1997, 29, 2, 68-74.
12. Drzewiecka B., Sinkiewicz J.: *Campylobacter* in surface waters or communal purposes in Bydgoszcz region; *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 2000, 51, 1, 53-61.
13. Endtz H.P., Ang C.W., van Den Brrak N. *et al.*: Molecular characterization of *Campylobacter jejuni* from patients with Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes; *J. Clin. Microbiol.*, 2000, 38, 6, 2297-2301.
14. Enteric Diseases and Food Safety Research Unit, National Animal Disease Center, USDA, Ames, IA 50010, USA: Application of multiple polymerase chain reaction for rapid identification of Campylobacter jejuni and C coli associated with reproductive failure; *Amer. J. Veterin. Res.*, 1997, 58, 10, 1070-1075.
15. Figura N., Guglielmetti P., Zanchi A. *et al.*: Species, biotype and serogroup of *Campylobacter* spp. isolated from children with diarrhoea over a ten-year period; *New Microbiol.*, 1997, 20, 4, 303-310.
16. Frost J.A., Kramer J.M., Gillanders S.A.: Phage typing of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* and its use as an adjunct to serotyping; *Epidemiol. Infect.*, 1999, 123, 1, 47-55.
17. Fujimoto S., Umene K., Saito M. *et al.*: Restriction fragment length polymorphism analysis using random chromosomal gene probes for epidemiological analysis of *Campylobacter jejuni* infections; *J. Clin. Microbiol.*, 2000, 38, 4, 1664-1667.

18. Hald B., Madsen M.: Healthy puppies and kittens as carriers of *Campylobacter* spp., with special reference to Campylobacter upsaliensis; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 12, 3351-3352.
19. Harrington C.S., Thomson-Carter F.M., Carter P.E.: Molecular epidemiological investigation of an outbrek of *Campylobacter jejuni* identifies a dominant clonal line within Scottish serotype HS55 populations; *Epidemiol. Infect.*, 1999, 122, 3, 367-375.
20. Jimenez A., Barros-Velazquez J., Rodriguez J., Villa T.G.: Restriction endonuclease analysis, DNA relatedness and phenotypic characterization of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* isolates involved in food-borne disease; *J. Appl. Microbiol.*, 1997, 82, 6, 713-721.
21. Lazaro B., Carcamo J., Audicana A., Perales I., Fernandez-Astorga A.: Viability and DNA maintenance in nonculturable spiral *Campylobacter jejuni* cells after long-term exposure to low temperatures; *Appl. Environm. Microbiol.*, 1999, 65, 10, 4677-4681.
22. Little C.L., De Louvois J.: Health risks associated with unpasteurized goats' and ewes' milk on retail sale in England and Wales. A PHLS Dairy Products Working Group Study; *Epidemiol. Infect.*, 1999, 122, 3, 403-408.
23. Little C.L., De Louvois J.. The microbiological examination of butchery products and butchers'premises in the United Kingdom; *J. Appl. Microbiol.*, 1998, 85, 1, 177-186.
24. Lu P., Brooks B.W., Robertson R.H., Nielsen K.H., Garcia M.M.: Characterization of monoclonal antibodies for the rapid detection of foodborne campylobacters; *Intern. J. Food Microbiol.*, 1997, 37, 1, 87-91.
25. Meinersmann R.J., Helsel L.O., Fields P.I., Hiett K.L.: Discrimination of *Campylobacter jejuni* isolated by fla gene sequencing; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 11, 2810-2084.
26. Mevius D.J., Veldman K.T., Van der Giessen A., Van Leeuwen W.J.: Preliminary results of antibiotic resistance monitoring in the Netherlands; *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 2000, 125, 5, 143-146.
27. Ng L.K., Kingombe C.I., Yan W. *et al.*: Specific detection and confirmation of *Campylobacter jejuni* by DNA hybridization and PCR; *Appl. Environm. Microbiol.*, 1997, 63, 11, 4558-4563.
28. Quinones-Ramirez E.I., Vazquez-Salinas C., Rodas-Suarez O.R. *et al.*: Frequency of isolation of *Campylobacter* from roasted chicken samples from Mexico City; *J. Food Protect.*, 2000, 63, 1, 117-119.
29. Rivoal K., Denis M., Salvat G. *et al.*: Molecular characterization of the diversity of *Campylobacter* spp. isolates collected from a poultry slaughterhouse: analysis of cross-contamination; *Letters Appl. Microbiol.*, 1999, 29, 6, 370-374.
30. Scott D.A.: Vaccines against *Campylobacter jejuni*; *J. Infect. Dis.*, 1997, 176 (Suppl. 2), S183-S188.
31. Schulze F., Hanel I., Borrmann E.: Formation of cytotoxins by enteric *Campylobacter* in humans and animals; *Zentralblatt Bakteriol.*, 1998, 288, 2, 225-236.
32. Shih D.Y.: Isolation and identification of enteropathogenic *Campylobacter* spp. from chicken samples in Taipei; *J. Food Protect.*, 2000, 63, 3, 304-308.
33. Stanley K., Cunningham R., Jones K.: Isolation of *Campylobacter jejuni* from groundwater; *J. Appl. Microbiol.*, 1998, 85, 1, 187-191.
34. Talibart R., Denis M., Castillo A. *et al.*: Survival and recovery of viable but noncultivable forms of *Campylobacter* in aqueous microcosm; *Intern. J. Food Microbiol.*, 2000, 55, 1/3, 263-267.
35. Thomas C., Hill D.J., Mabey M.: Evaluation of the effect of temperature and nutrients on the survival of *Campylobacter* spp. in water microcosms; *J. Appl. Microbiol.*, 1999, 86, 6, 1024-1032.
36. Wassenaar T.M.: Toxin production by *Campylobacter* spp.; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1997, 10, 3, 466-476.
37. Wassenaar T.M., Blaser M.J.: Pathophysiology of *Campylobacter jejuni* infections of human; *Microb. Infect.*, 1999, 12, 1023-1033.
38. White P.L., Blaker A.R., James W.O.: Strategies to control *Salmonella* and *Campylobacter* in raw poultry products; *Rev. Scient. Techn.*, 1997, 16, 2, 525-541.
39. Winters D.K., Slavik M.F.: Multiplex PCR detection of *Campylobacter jejuni* and *Arcobacter butzleriin* food products; *Molec. Cell. Probes*, 2000, 14, 2, 95-99.
40. Zhao T., Doyle M.P., Berg D.E.: Fate of *Campylobacter jejuni* in butter; *J. Food Protect.*, 2000, 63, 1, 120-122.

Infecțiile cu *Helicobacter pylori*

Aurel Ivan

Date generale

Când, în 1983, medicul John Warren, din orașul Perth, Australia, a publicat observațiile sale asupra izolării unei bacterii spiralate la bolnavii cu gastrită cronică activă, nu se întrevedea importanța descoperirii, care avea să aducă noi clarificări asupra etiologiei unei patologii cu o epidemizare intensă, cum este cea a segmentului superior a aparatului digestiv (40, 49, 55, 68, 140, 141) (Fig.1). Gastrita cronică (tip B) are o prevalență ridicată în țările în curs de dezvoltare, ajungând la valori de aproximativ 50% la vârsta de 50 de ani (18, 63, 106, 153). Acest tip de gastrită este întâlnit la bolnavii cu ulcer duodenal și la majoritatea celor cu ulcerație gastrică benignă (14, 38, 40, 99). Alături de alți factori implicați, au apărut tot mai multe observații privind relația dintre prezența *H. pylori* la persoanele cu gastrită tip B și cele cu ulcer duodenal (7, 14, 17, 23, 109, 122). Descoperirea bacteriei, denumită inițial *Campylobacter pyloridis*, apoi *Campylobacter pylori* și,

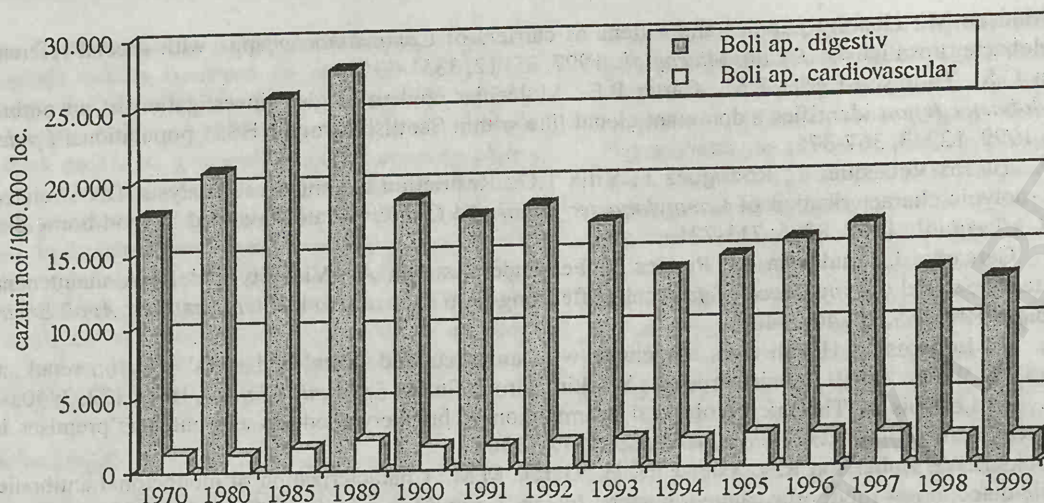


Fig. 1. *Incidenţa specifică a bolilor aparatului digestiv, comparativ cu ale aparatului cardiovascular, în România în perioada 1970-1999*

în final, *Helicobacter pylori*, studiată de Marshall şi Warren şi, ulterior, de numeroşi cercetători, a revoluţionat toate cunoştinţele epidemiologice, clinice, etiologice şi terapeutice privind patologia gastroduodenală (25, 34, 39, 59, 128, 159).

Interesul tot mai crescut pentru posibila implicare a *H. pylori* în patologia gastroduodenală a făcut ca aceasta să treacă din categoria bolilor netransmisibile în a celor transmisibile. În plus, cercetările deosebit de laborioase, multidisciplinare, au permis emiterea ipotezei privitor la implicarea *H. pylori* în determinarea şi a altor maladii, clasic considerate a fi netransmisibile, dar epidemice, cum ar fi cele cardiovasculare (4, 15, 32, 50, 53, 105, 146).

Observaţiile epidemiologice, clinice, ca şi experimentele pe animale şi oameni au evidenţiat faptul că *H. pylori* este unul dintre cele mai răspândite microorganisme, cu poziţie care merge de la cea de oportuniste la cea de agenţi patogeni pentru om şi unele animale (7, 14, 17, 18, 21, 38, 163). Privită în ansamblu, infecţia cu *H. pylori* are dimensiunile unei epidemii sau chiar ale unei pandemii. Numeroase cercetări epidemiologice au evidenţiat faptul că peste 60% din populaţia lumii este purtătoare de *H. pylori*, iar anual, aproximativ 10% se infectează cu această bacterie. În 50% din cazuri, poate surveni decolonizarea spontană, restul rămân purtători şi dintre aceştia, 1/3 pot dezvolta ulcer gastric sau duodenal, iar 2/3, dispepsie neulceroasă sau rămân asimptomatici (101, 196, 131, 132). Prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* în ţările industrializate este de 20-40%, cu o incidenţă anuală estimată la 0,3-0,5%, pentru ca, în cele în curs de dezvoltare, să depăşească 80% în populaţia generală, cu 90% la persoanele cu variate simptome şi 100% la bolnavii cu ulcer gastric (18, 59, 69, 83, 109, 111, 116).

În România, Andreica *et al.* (3), în 1990, semnalau prezenţa *H. pylori* în 60% dintre bolnavii cu diferite afecţiuni gastrice, înregistrând ascensiuni primăvara şi toamna, corespunzător cu activările clinice ale acestor maladii (Fig.2). Cercetările care au urmat au evidenţiat că infecţia cu *H. pylori* prezenta, şi în populaţia României, particularităţile epidemiologice şi clinice semnalate în alte ţări cu acelaşi nivel de dezvoltare socioeconomică (71, 83, 94, 100, 11, 131). S-au realizat numeroase lucrări de specialitate, care apreciază că, după 1989, afecţiunile ulceroase gastrice şi duodenale includ cu certitudine şi o componentă infecţioasă. Terapia, din predominant antiacidă, devine antisecretorie şi antibacteriană, luând în consideraţie posibilitatea prezenţei unor tulpini de *H. pylori* rezistente la unele antibiotice (7, 8, 14, 16, 34, 85, 102). În general, se acceptă că *H. pylori*, cel puţin în unele cazuri, joacă rol de cofactor al ulcerogenezei, iar prezenţa sa favorizează recidivele. Continuă să prezinte interes înţelegerea mecanismelor prin care *H. pylori* intervine în ulcerogeneză şi pentru elaborarea unor criterii bacteriologice accesibile şi eficiente spre a evalua eficacitatea unor intervenţii medicamentoase preventional-terapeutice (3, 6, 14, 23, 40, 58, 82, 101).

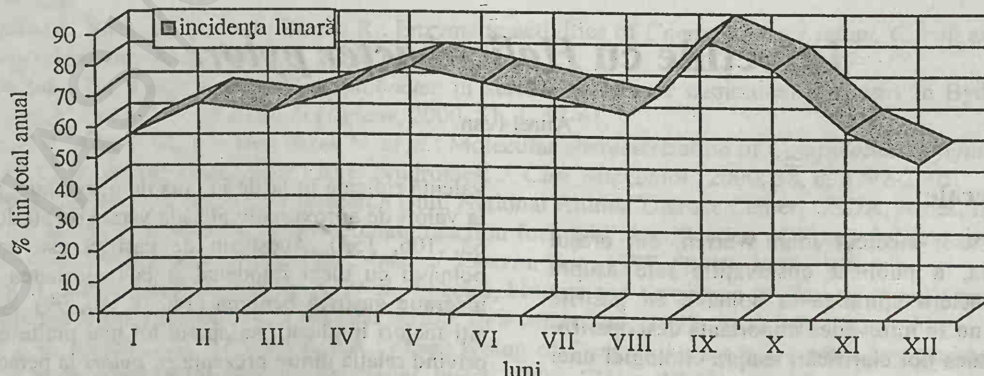


Fig. 2. *Prevalenţa sezonieră a infecţiei cu Helicobacter pylori (după Andreica)*

Până în prezent, s-au acumulat informații care atribuie *H. pylori* și rolul de verigă esențială în oncogeneza gastrică, prin inducerea proliferării celulare, stimularea secreției de gastrină, producerea gastritei cronice atrofice și a metaplaziei și displaziei, creșterea nivelului NO în mucoasa gastrică, scăderea prezenței substanțelor antioxidante din sucul gastric și eliberarea de radicali liberi. Aceste ipoteze sunt susținute de observațiile epidemiologice care relevă prevalența ridicată a purtătorilor de *H. pylori* în populație, mai ales în țările subdezvoltate și, în general, în populațiile defavorizate socioeconomic (13, 52, 62, 64, 113, 127, 139).

Dacă ne referim numai la implicarea, deja recunoscută, a *H. pylori* în patologia digestivă, se evidențiază faptul că, în afară de indicatorii de morbiditate și mortalitate, importanța problemei pentru sănătatea populațională rezultă și din aspectele socioeconomice, deoarece sunt afectate, frecvent, persoanele active, 25-30% dintre certificatele medicale fiind atribuite pentru afecțiuni gastroduodenale, iar costurile financiare sunt resimțite chiar și de către cele mai dezvoltate țări (16, 18, 21, 40, 49, 63, 70, 109, 161) (Fig.3).

Agentul etiologic

Prezența în stomacul omului și al unor animale a bacteriilor curbate sau spiralate a fost semnalată în 1896, de Salmon (136), și în 1920, de Lim (93). Cu toate acestea, semnificația bacteriilor nu a fost stabilită decât după 1983-1984, ca urmare a cercetărilor lui Warren și Marshall. Inițial, în 1984, Marshall *et al.* (107, 108) au numit bacteria, prezentă la 30-50% dintre pacienții supuși gastroscopiei, *Campylobacter pyloridis*, iar în 1987, Marshall și Goodwin atribuie denumirea de *Campylobacter pylori*, pentru ca în 1989, Goodwin *et al.* (57) să includă această bacterie într-un nou gen, denumit *Helicobacter*, de unde cunoscuta denumire de *Helicobacter pylori*. Bacterii similare cu *H. pylori* au fost identificate în stomacul unor animale, cum ar fi porcii, pisicile, babuinii și nevăstuicile. Dacă în majoritatea cazurilor *H. pylori* izolat de la diverse specii de animale diferă puțin de cel al omului, bacteria izolată de la nevăstuică prezintă particularități, motiv pentru care a fost inclusă ca specie separată, cu denumirea de *Helicobacter mustelae* (57, 58). În 1987, Dent *et al.* (24) au izolat din material biopsic, din zona antrală de la bolnavi cu gastrită cronică activă, o bacterie diferită de *H. pylori*, motiv pentru care, în 1989, McNulty *et al.* (57, 99) propun denumirea de *Gastrospirillum hominis*, încadrată ulterior în genul *Helicobacter*, specia *Helicobacter heilmanii*, mult mai puțin implicată în gastrita antrală decât *H. pylori*. În 1992, la Iași, Coman *et al.* (24) au izolat, pentru prima dată în România, *H. heilmanii* la copii cu gastrită, care însă, în baza unor observații epidemiologice, clinice și de laborator, este implicată numai în 1,1% din cazuri, comparativ cu 48,7% a *H. pylori* (1, 35, 138, 141).

În 1996, Euzeby (45) și, în 2000, Blaser (17) menționează descoperirea a numeroase genotipuri și fenotipuri diferite de campylobacterii, motiv pentru care s-a creat genul *Helicobacter*, unde, alături de *H. pylori*, au fost incluse noile specii care, în anumite circumstanțe, pot trece și la gazda umană. Între acestea sunt notate: *H. heilmanii* (pisica, câinele, ghepardul, primatele neumane), *H. mustelae* (dihorul, nevăstuica), *H. felis* (pisica), *H. canis* (câinele), *H. muridarum* (șoarecii), *H. nemestrinae* (primatele neumane), *H. acinonyx* (leopardul), *H. fennelliae* (vulpea), *H. cinaedi* (hamsterii), *H. pullorum* (păsările) (42, 54, 65, 90, 93, 122). Recent au fost izolate, din colonul și căile biliare ale unor rozătoare, și speciile *H. hepaticus*, *H. bilis* și *H. rappini*, pentru care omul poate deveni purtător sănătos cronic (17). Se apreciază că, în viitor, genul *Helicobacter* se va extinde, dar *H. pylori* rămâne cel mai important patogen, reprezentând prototipul pentru acest gen.

H. pylori izolat de la om se prezintă sub forma unui bacil Gram negativ, sub formă curbată sau de S, mobil, urmare a prezenței a 4-6 flageli la un pol și care, expus la aer, după 2 ore, se transformă în coci, fără a sporula. Deși cultivă pe medii diferite, cea mai bună creștere se obține pe medii șocolat-sânge-agar, fiind favorizată de prezența CO_2 și a umidității. *H. pylori* are o activitate ureazică puternică, mai ales la 45°C, și un pH de 8,2. Intensitatea activității ureazice deosebește *H. pylori* de ceilalți campylobacteri, iar ureaza elaborată de această bacterie este considerată factor de virulență, fiind puternic imunogenă, motiv pentru care se folosește ca antigen în serodiagnostic pentru testul respirator și la prepararea de vaccinuri. În majoritatea cazurilor, *H. pylori* este sensibil la peniciline, inclusiv benzilpenicilina, la cefalosporine, tetracicline, eritromicină, rifampicină, amino-glicozide, nitrofurani, metronidazol și compușii de bismut coloidal, dar este rezistent la acidul nalidixic, trimethoprim, polimixine și cefsulodin. *H. pylori* este relativ rezistent la acțiunea factorilor ambientali, cu excepția iradierii solare directe, având posibilitatea să reziste, de exemplu, în apa contaminată, timp de peste un an de zile, în forma sa cocoidă, sau 6-10 zile, în cea spiralată. Forma cocoidă a *H. pylori* poate fi considerată a avea posibilitatea să supraviețuiască, pe termen lung, într-un mediu ostil, intern sau extern, continuând a fi

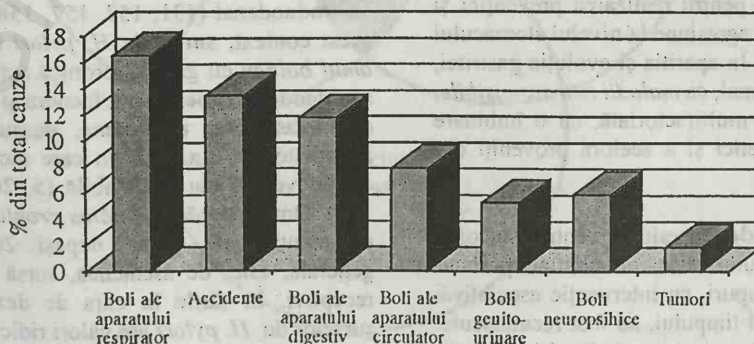


Fig. 3. *Structura incapacității temporare de muncă, pe unele grupuri de cauze de boală, în România, în anul 1999 (după CCSSDM-MSF, 2000)*

viabil, transmisibil şi cu posibilităţi de a determina reapariţia simptomelor care indică infecţia, aşa cum se poate întâmpla după oprirea unui tratament cu antibiotice (17, 87, 149, 150, 151, 155).

Tulpinile de *H. pylori* pot prezenta unele particularităţi care ţin de variabilitatea lipopolizaharidelor şi a unor proteine, unele dintre acestea fiind specifice de tulpină; distribuţia lor este variabilă, fapt luat în consideraţie la realizarea serotipării. Deoarece *H. pylori* are habitatul natural pe mucoasa stomacului, îndeosebi în zona antrală şi în glandele gastrice, cele mai multe izolări s-au obţinut din produsul biopsiei gastrice, deşi acestea sunt posibile şi din secreţia gastrică, bilă şi lichidul oral. Evidenţierea colonizării cu *H. pylori* se poate realiza prin mijloace invazive (endoscopia, biopsia) şi neinvazive (evidenţierea anticorpilor, testul respirator pentru urează folosind marcarea cu C_{13} şi C_{14}), fiecare cu avantajele şi dezavantajele sale (77, 82, 86, 91, 95, 114, 120, 121, 123, 145).

Studiile de genetică au relevat diversitatea tulpinilor de *H. pylori* care aparţin unor genotipuri cu comportamente diferite faţă de gazda umană, prezintă zonare geografică şi pot determina fie starea de *purtător sănătos cronic,* fie ulcerul peptic şi chiar adenocarcinomul sau limfonul gastric (6, 12, 17, 76, 84, 147). La aceasta se adaugă constatarea după care rezistenţa tulpinilor de *H. pylori* este transmisibilă la descendenţii bacteriei, constituind cauza principală a eşecului tratamentelor pentru decolonizarea mucoasei gastrice (12, 76, 97, 102). Genotiparea pe baza capacităţii de a secreta enzima de vacuolizare *VacA*, prezentă la peste 50% dintre tulpinile de *H. pylori*, are semnificaţie epidemiologică, clinică şi terapeutică. Astfel, *H. pylori VacA+* are potenţial ridicat de a produce ulcerul peptic, gastrita atrofică şi cancerul gastric (29, 98, 126). În SUA, s-a constatat că aproape 60% dintre tulpinile de *H. pylori* posedă gena *cagA,* care codifică producerea unei proteine cu antigenitate intensă, iar majoritatea pacienţilor cu ulcer duodenal sunt colonizaţi cu tulpini *cagA+* (12, 17).

Procesul epidemiologic

Numeroşi factori determinanţi şi favorizanţi, care ţin de mediul natural şi economico-social şi de particularităţile constituţionale individuale, supuse şi acestea unor „presiuni ecologice", imprimă procesului epidemiologic al gastritei şi ulcerului gastroduodenal, privite ca *maladii netransmisibile*, o complexitate deosebită (49, 71, 140). Evidenţierea factorilor procesului epidemiologic, prin anchete epidemiologice multidisciplinare, are o valoare deosebită pentru realizarea prevenţiei şi neutralizarea surselor de agresiune la nivelul stomacului şi duodenului (71, 140). În apariţia şi evoluţia gastritei, ulcerului gastric şi duodenal, ca *maladii netransmisibile*, s-a implicat o etiologie multifactorială, cu o îmbinare strânsă a factorilor genetici şi a acelora proveniţi din mediul ambiental.

Sursele de factori de agresiune pentru mucoasa gastroduodenală sunt numeroase, cu acţiune particularizată pe individ şi grupuri, cu intervenţie asociativă. Între acestea, de-a lungul timpului, au fost recunoscute: hiperclorhidria, medicaţia ulcerogenă (aspirina, fenilbutazona, corticosteroizii etc.); tabagismul; consumul în exces de alcool şi cafea; obiceiurile alimentare (excese, carenţe, temperatura alimentului în momentul ingestiei etc.); disstresul (suprasolicitare neuropsihică, interrelaţiile omului contemporan în ecosistemul său, factori ocupaţionali, suprasolicitări în activităţi de înaltă calificare, cu tehnologii complexe, urbanizarea, mecanizarea, automatizarea, accidentele de muncă, tulburările psiho-emoţionale dependente de viaţa de familie, supraaglomeraţiile, situaţiile conflictuale, cataclismele naturale şi sociale ş.a.); structura psihoemoţională (temperamente emoţionale, tensionale, cu labilitate psihică), care favorizează hipersecreţia de pepsinogen I, hiperclorhidria şi excesul de pepsină (40, 49, 55, 66, 71, 84, 92, 140).

Modurile şi căile prin care acţionează factorii de agresiune asupra mucoasei gastroduodenale sunt considerate a include mecanisme: *ereditare* (cercetările pentru familii cu multiple cazuri de ulcer gastric, pe gemelari, grupurile sangvine), bazate pe preexistenţa unor gene de predispoziţie; *hormonale* (incidenţa diferită pe cele două sexe, acţiunea favorabilă a androgenilor în tratamentul ulcerului gastric la bărbaţi, perturbări în secreţia hipofizei şi tiroidei).

Receptivitatea este generală, cu individualizări dependente de vârstă, de condiţiile de viaţă şi muncă, acestea putând explica scăderea rezistenţei mucoasei gastrice ca urmare a modificării calitative a mucusului alcalin, tulburări de vascularizaţie locală, reducerea calităţii biologice a epiteliului de acoperire, toate acestea condiţionate, în mare măsură, de rezistenţa generală nespecifică a organismului.

Factorii dinamizatori-favorizanţi derivă din condiţiile ambientale, naturale şi socioeconomice, care imprimă procesului morbid forme de manifestare benigne sau grave, cu remisiuni de durată variabilă, cu evoluţie sezonieră, rezistenţă la tratamente, o anumită frecvenţă şi gravitate a complicaţiilor gastritei şi ulcerului gastric sau duodenal. S-au semnalat corelaţii între factorii cosmo-meteoro-climato-geografici, structura geo-chimică, prezenţa sau absenţa unor microelemente în apa potabilă etc. Toate acestea explică, cel puţin în parte, particularităţile geografice şi sezoniere ale manifestărilor procesului epidemiologic al afecţiunilor tractului digestiv superior, care nu poate fi privit decât ca o rezultantă a interrelaţiilor complexe dintre factorii de agresiune menţionaţi ce acţionează concomitent, sinergic sau cu intervenţie periodică (71, 140).

Procesul epidemiologic a căpătat aspectele particulare unei maladii transmisibile o dată cu acumularea dovezilor privind implicarea primară şi/sau secundară a *Helicobacter pylori* în producerea gastritei şi a ulcerului gastroduodenal (131, 152, 157, 158, 159, 160, 162). În acest context, **sursa de** ***H. pylori*** este reprezentată de *omul bolnav* cu gastrită cronică activă, cu ulcer gastric sau duodenal. Aici se pot încadra şi bolnavii cu maladii cardiovasculare, autoimune, dermatopatii, hepato- şi pancreatopatii ş.a., boli în care incriminarea *H. pylori* este dovedită sau discutabilă (5, 20, 31, 33, 73, 103, 115). Omul *purtător sănătos cronic* de *H. pylori*, cu o prevalenţă care poate depăşi 20% din populaţia generală, este, de asemenea, sursă pentru semenii săi receptivi. În ţările în curs de dezvoltare, prevalenţa surselor de *H. pylori* are valori ridicate încă de la vârsta copilăriei, iar această bacterie poate coloniza mucoasa gastrică pe toată durata vieţii. În condiţiile socioeconomice din ţările dezvoltate, proporţii ridicate

din populația infantilă nu sunt sursă de *H. pylori* și, astfel, largi categorii populaționale nu riscă colonizarea cu această bacterie (15, 96, 101, 106, 109). În anumite circumstanțe, pot fi surse de *H. pylori* pentru unele grupuri populaționale, îndeosebi cu risc ocupațional, pisica, porcul, unele specii de maimuță și alte animale. Sursele, indiferent de natura lor, pot disemina *H. pylori* prin secrețiile gastro-duodenale, bilă, lichidul oral, conținutul plăcii dentare și materiile fecale (10, 15, 82, 91, 95, 120, 144, 145).

Modurile și căile de transmitere. *H. pylori* poate fi transmis de la surse la receptivi prin *modul direct*, în condițiile unui contact interpersonal strâns, cu o igienizare deficitară, cum este cazul familiilor aglomerate, instituțiilor de asistență medico-socială (leagăne, case pentru orfani, unități pentru asistența persoanelor cu deficiențe psihomotorii, închisori, adăposturi pentru refugiați, grupuri de homo și orosexuali, prostituate, consumatori de droguri (16, 17, 37, 87, 106, 123, 129, 141, 151, 154). *Modul indirect* poate fi implicat, având în vedere că *H. pylori* este relativ rezistent în mediul ambiental, mai ales când este protejat de produsele organice eliminate de la surse. Aerul, solul, obiectele (instrumentarul pentru endoscopie gastrică, pentru pH-metrie ș.a.), mâinile, alimentele, în special cele de origine vegetală, și apa contaminată sunt căi de transmitere care trebuie luate în considerație în cadrul prevenției (17, 18, 21, 63, 68, 71, 96, 106).

Receptivitatea populațională pare fi generală, indiferent de vârstă, sex, stare socioeconomică, arie geografică etc. Astfel se explică de ce infecția cu *H. pylori* este, practic, cea mai răspândită bacterioză. Prevalența infecției cu *H. pylori* crește cu vârsta. În țările în curs de dezvoltare, aproximativ 50% dintre copii se infectează până la pubertate, pentru ca la adulți valorile să ajungă la peste 80%. În țările dezvoltate, copiii sunt infectați cu *H. pylori* în proporție redusă, însă la adulți prevalența poate înregistra valori de peste 50% (28, 46, 60, 61, 73, 119, 120, 148, 157). Infecția cu *H. pylori* la copii poate determina întârzieri în dezvoltarea generală, iar pentru fetițe, menarha apare mult mai târziu decât la martori (124, 130). Testarea gradului de receptivitate sau de imunizare se poate realiza prin evidențierea în serul sangvin sau sucul gastric a anticorpilor anti-*H. pylori* de tip IgA, care indică mai bine relația cu colonizarea bacteriei decât anticorpii IgM. În schimb, anticorpii IgG persistă ani de zile și pot fi utilizați la realizarea anchetelor seroepidemiologice care aduc completări la cunoașterea istoriei naturale a acestei infecții (94, 135, 137). În realizarea *screening*-urilor seroepidemiologice, se va avea în vedere că titrul anticorpilor anti-*H. pylori* poate rămâne ridicat câteva luni de zile, iar în cazul infecțiilor cronice, timp nelimitat. Tratamentul anti-*H. pylori* poate determina scăderea titrului anticorpilor specifici (2, 46, 47, 86, 129). Factorii dinamizatori-favorizanți ai procesului epidemiologic în infecția cu *H. pylori* sunt numeroși, în general identici cu cei semnalați în ulcerul gastroduodenal, considerat în trecut, maladie netransmisibilă (19, 51, 59, 63, 71) (Fig.4).

Semne clinice de recunoaștere

Polimorfismul manifestărilor clinice, la fel cu cel al procesului epidemiologic, creează obstacole dificil de depășit pentru a realiza o depistare precoce a gastritei cronice (tip B), afecțiune comună în cadrul patologiei gastroduodenale (3, 7, 17, 38, 40). O dată cu implicarea *H. pylori* ca agent primar sau cofactor în producerea gastritei tip B, s-a constatat că atât clinic, cât și serologic, aceasta dovedește persistență și evoluție ciclică. Gastrita se poate manifesta simptomatic sau asimptomatic și se poate asocia, de la caz la caz, cu dispepsia neulceroasă, cu ulcerul peptic gastroduodenal, atrofia mucoasei, carcinomul sau limfomul gastric. O asemenea evoluție poate fi indusă de acțiunea a numeroși factori (genetici, alcoolism, tabagism, obiceiuri alimentare ș.a.), între care și prezența *H. pylori*, care a fost

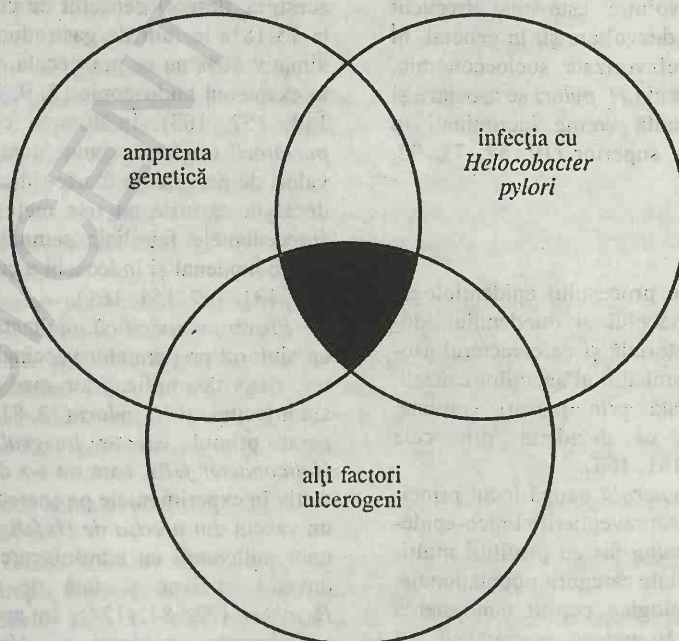


Fig. 4. *Multifactorialitatea bolii acidopeptice: relația dintre ereditate, infecția cu Helicobacter pylori și alți factori „ulcerogeni" (după D. Dumitrache)*

dovedită, la peste 90% dintre pacienții cu ulcer duodenal, 50-80% cu ulcer gastric și 60-80% cu carcinom sau limfom gastric (3, 14, 17, 21, 61, 62, 94, 113). În *gastrita acută simptomatică*, cu leziuni predominând în zona antrală, semnele clinice și cele gastroscopice, în infecția naturală și în cea experimentală pe voluntari, apar după o *incubație* cu o durată medie de 7-10 zile, urmată de o *invazie* cu debut adesea insidios, însoțită de dureri epigastrice, senzație de foame, episoade de greață și vărsături, cefalee, stare de iritabilitate generală, uneori febră. *Perioada de stare* înregistrează aceleași simptome care uneori pot avea o evoluție mai alarmantă, motiv pentru care se impune spitalizarea. După un tratament de 3-4 săptămâni cu preparate cu bismut, simptomatologia se ameliorează, dar biopsia arată prezența inflamației cronice și a *H. pylori*. Hipoclorhidria favorizează colonizarea gastrică a *H. pylori* și deci evoluția cronică a gastritei, cu toate riscurile acesteia (117, 118, 139, 141). Gastrita asimptomatică, cu inflamație cauzată de *H. pylori*, este frecvent întâlnită în populație și poate fi evidențiată numai prin examinarea materialului obținut prin biopsie, concomitent cu evidențierea anticorpilor specifici (3, 38, 40, 61, 141). În țările dezvoltate, dispepsia fără ulcer, cu sau fără prezența *H. pylori*, are o incidență anuală de peste 1% din populație, constituind preocupări pentru diagnostic și tratament. Deși se cunoaște de multă vreme asocierea dintre gastrita cronică antrală și ulcerul duodenal, în prezent se constată că la aproape toți pacienții cu ulcer duodenal se izolează *H. pylori* la fel cu cei care prezintă ulcer gastric asociat cu gastrita tip B. Cu toate acestea, există ipoteza după care *H. pylori*, singur, nu ar putea cauza ulcerul peptic (17, 22, 41, 109, 112, 117).

Studiile epidemiologice au evidențiat faptul că prevalența persoanelor cu gastrită crește cu vârsta, concomitent cu colonizarea gastrică a *H. pylori*. De aceea, se apreciază că infecția cu *H. pylori* ar determina gastrita tip B care, în unele cazuri, după vârsta de 40 de ani, poate evolua spre o gastrită atrofică și chiar spre carcinom. O asemenea evoluție este mai frecvent întâlnită în țările în curs de dezvoltare și, în general, în categoriile populaționale defavorizate socioeconomic. De aici aprecierea că la prezența *H. pylori* se asociază și alți factori de risc, de multă vreme incriminați în afecțiunile tractului digestiv superior (19, 52, 73, 92, 126, 140, 152, 153, 154).

Prevenția

Aspectele particulare ale procesului epidemiologic al bolilor cronice ale stomacului și duodenului, dominate de etiologia multifactorială și de caracterul asociativ, netransmisibil și transmisibil al agenților cauzali, impun o prevenție realizată prin măsuri comune, generale, sau speciale și, ca deziderat, prin cele specifice (40, 49, 140, 157, 161, 163).

Măsurile de *prevenție generală* ocupă locul principal și se referă la realizarea supravegherii clinico-epidemiologice, dublată de *screening*-uri cu profiluri multidisciplinare și interesând variate categorii populaționale. Cercetările clinico-epidemiologice permit cunoașterea prevalenței purtătorilor de *H. pylori*, asociată cu alți factori de risc pentru apariția gastritei sau a ulcerului gastroduodenal, și includerea acestora în programe educaționale pentru respectarea bioritmurilor funcționale și pentru modificarea unor comportamente și obiceiuri care marchează un mod de viață cu potențial de degradare funcțională și morfologică a mucoasei gastrice. Fiind vorba de o patologie cu etiologie multifactorială, în care se include și prezența *H. pylori*, un rol major îl are educația pentru cooperare populațională la promovarea măsurilor de prevenție, cu aplicabilitate cotidiană.

Concomitent cu acțiunile de *prevenție generală primară*, sunt importante și cele *secundare*, realizate prin anchete clinico-epidemiologice pentru depistarea precoce a formelor incipiente de boală, în vederea instituirii unor programe terapeutice eficiente ce ar urma să ducă la vindecarea sau la stoparea procesului de evoluție spre forme mai grave, care implică și costuri ridicate. În acest mod, *prevenția terțiară*, deși necesară, nu va ocupa un loc principal în programul general de prevenție. Totuși, este importantă supravegherea în sistem de „dispensarizare" a persoanelor cu dispepsii cronice, îndeosebi cu gastrite și duodenite, care, alături de prestațiile medicale individualizate, vor beneficia și de investigații privind eventuala prezență a *H. pylori*, ce va necesita și aplicarea unor mijloace și metode deja devenite comune, de decolonizare a mucoasei gastrice, urmărindu-se evitarea recidivelor (16, 55, 59, 86, 110, 120).

Prevenția specială se va adresa persoanelor sau grupurilor purtătoare de factori de risc cunoscuți, inclusiv posibila prezență a *H. pylori*. În ambulatoriu și rareori prin spitalizare, aceste categorii cu risc major de ulcer gastroduodenal și complicațiile acestuia, inclusiv eventuala evoluție spre carcinogeneză, vor beneficia de programe terapeutice pentru neutralizarea factorilor de risc, inclusiv a *H. pylori* (73, 74, 75, 143, 148, 162). Cu rezervele care se impun privind posibila rezistență a *H. pylori*, beneficiari ai prevenției speciale cu săruri de bismut, amoxiciclină, macrolide, tetracicline, aminoglicozide nitrofurani ș.a. pot fi și persoanele care acuză manifestări dispeptice și care pot avea o prevalență de 20-30% din populație. Investigațiile și spitalizările acestora, deseori deosebit de costisitoare, pot evidenția la 15-18% leziuni de gastroduodenită, iar pentru aproximativ 50% nu se pot decela nici un fel de modificări la examenul endoscopic (7, 9, 36, 47, 66, 67, 74, 146, 148, 157, 163). Înlăturarea colonizării *H. pylori* la *purtătorii sănătoși* cronici, care în anumite populații au valori de prevalență foarte ridicată, nu se va recomanda decât în cazurile cu risc major, cum sunt cei care în antecedentele familiale semnalează prezența ulcerului gastroduodenal și îndeosebi a cancerului gastric (17, 25, 109, 131, 137, 151, 161).

Prevenția specifică, realizată prin imunizarea activă cu ajutorul preparatelor vaccinale, prezintă un larg interes, datorită implicațiilor medicale și socioeconomice ale infecției cu *H. pylori* (72, 81, 122). În 1990, s-a preparat primul *vaccin integral*, folosind tulpini de *Helicobacter felis*, care nu s-a dovedit suficient de protectiv în experimentele pe șoareci. În 1994, se realizează un vaccin din *ureaza de H. felis* purificată, cu asocierea unor adjuvanți, cu administrare prin ingestie, care s-a dovedit eficient și față de infecția șoarecelui cu *H. pylori* (72, 81, 124). În anii care au urmat, s-au experimentat vaccinuri cu: *Helicobacter atenuat, H. pylori integral, pe bază de recombinanți,* folosind vectori vii, *vaccinuri AND și din subunități antigenice*, cu sau fără adjuvanți (26, 79, 80, 88, 134). După ce, în

1997, s-a realizat secvenţionarea genomului de *H. pylori*, prepararea vaccinurilor s-a orientat spre anumite structuri proteice antigenice şi spre mixturile antigenice, care s-au dovedit cele mai imunogene. Concomitent, cercetările în domeniul vaccinologiei anti-*H. pylori* au abordat problema administrării vaccinurilor şi la nivelul mucoasei gastrice, prin ingestie. De asemenea, s-a adoptat principiul, deja cunoscut, al vaccinului prevenţional-terapeutic, în beneficiul persoanelor purtătoare de *H. pylori* sau infectate de către acesta (11, 27, 30, 43, 79). Până în prezent, se află în stadiu avansat de cercetare pe oameni vaccinul preparat pe bază de urează elaborată de *H. pylori* şi care îl protejează faţă de acţiunea acidului secretat de mucoasa gastrică, permiţându-i, astfel, supravieţuirea la acest nivel. Un asemenea vaccin a determinat, la animalele de experienţă şi la oameni, titruri cu niveluri protective ale anticorpilor anti-*H. pylori*, evitând la persoanele indemne colonizarea mucoasei gastrice sau, la bolnavi, evoluţia severă a gastritei sau ulcerului gastric. Anticorpii anti-*H. pylori* postvaccinali protejează şi faţă de agresiunea altor agenţi patogeni producători de urează (*Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Ureaplasma urealyticum)* la nivelul tractului digestiv urinar sau al căilor biliare (44, 72, 104). Întrucât ureaza se găseşte şi în ţesuturile vegetale, s-a experimentat, cu rezultate favorabile, utilizarea acesteia sub forma unor preparate dietetice care să stimuleze imunitatea locală faţă de *H. pylori*. *Anticorpii anti-urează vegetală* s-au dovedit a avea acţiuni protective faţă de agresiunea ureazei bacteriene (72, 80, 89). În ce priveşte imunizarea postvaccinală, se consideră că aceasta este mai puţin mediată prin anticorpi, rolul principal avându-l protecţia conferită de răspunsul imun celular, care, fiind mediat de IL-4 şi IL-5, împiedică dezvoltarea *H. pylori* la nivelul mucoasei gastrice (81, 88, 89).

Imunizarea pasivă realizată cu anticorpi obţinuţi din laptele matern, printr-o tehnologie care înlătură orice risc, a fost experimentată cu succes pentru prevenţia infecţiei cu *H. pylori* a copiilor din ţările în curs de dezvoltare (63, 81).

Bibliografie

1. Andersen L.P., Norgrad A., Holck S. *et al.*: Isolation of a *Helicobacter heilmanii*-like organism from the human stomach; *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.*, 1996, 15, 95-98.
2. Andersen L.P., Rosenstock C.J., Bonnevie O.: Seroprevalence of immunoglobuline G, Mand A antibodies to *H. pylori* in a un selected Danish population; *Am. J. Epidem.*, 1996, 143, 11, 1157-1165.
3. Andreica V.: Infecţia cu *H. pylori* şi gastritele. În: *Gastritele*; sub red.: D. Dumitraşcu, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1996, 179-201.
4. Armitage C. *et al.*: *H. pylori* and myocardial infection; *BMJ*, 2000, 320, 7238, 797-802.
5. Aromaa A., Knekt P., Reunanen A. *et al.*: *Helicobacter* infection and the risk of myocardial infarction; *Gut.*, 1996, 39 (Suppl 2), A91-A96.
6. Atherton J.C.: *H. pylori* virulence factors; *Br. Med. Bull.*, 1998, 54, 105-109.
7. Atherton J.C., Blaser M.J.: *Helicobacter pylori* infections. În: *Principles of internal Medicine*; Harrison T.R.; ediţia a XV-a, vol.1, International edition, McGraw-Hill – Medical Publishing Division, 2001, 960-963.
8. Auroux J., Lamarque D.: *H. pylori*. Mise à jour après la conférence de consensus de 1999; *Conc. Méd.*, 2000, 122-33, 21 oct., 2329-2332.
9. Bae E.A., Han M.J., Kim N.J., Kim D.H.: Anti-*H. pylori* activity of herbal medicines; *Bil. Pharm. Bull*, 1998, 21, 990-992.
10. Banatvala N., Lopez C.R., Owen R. *et al.*: *H. pylori* in dental plaque; *Lancet*, 1993, 341, 8841, 380-384.
11. Batchelder M., Fox J.G., Monath T. *et al.*: Oral vaccination with recombinant urease reduces gastric *H. pylori* colonization in the cat; *Gastroent.*, 1996, 110, A58-A62.
12. Berg D.E.: Variabilité génomique de *H. pylori*: étendue signification; *Lettre Infect.*, 1999, 14, 3, (Suppl. 1), 9-15.
13. Blaser M.J., Chyou P.H., Nomura A.: Age at establishment of *H. pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer risk; *Cancer Res.*, 1995, 5, 562-565.
14. Blaser M.J.: *Helicobacter pylori* and gastric diseases; *BMJ*, 1998, 316, 1507-1510.
15. Blaser M.J.: *Helicobacter* and biliary tract disease; *Gastroenterol.*, 1998, 114, 840-842.
16. Blaser M.J.: The changing relationship of *H. pylori* and humans: implications for health and disease; *J. Infect. Dis.*, 1999, 179, 1523-1528.
17. Blaser M.J.: *Helicobacter pylori* and related organisms. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol.2; Churchill-Livingstone, 2000, 2285-2293.
18. Bradley S.R., Gyr K.: *H. pylori* infection in developing world; *Lancet*, 1993, 341, 1274-1275.
19. Brenner H., Rothenbacher D., Bode G., Adler G.: Relaţia dintre fumat, consumul de cafea şi alcool şi infecţia activă cu *H. pylori*: studiu transversal; *BMJ* (limba română), 1998, 5, 18-21.
20. Broutet N., Pellicano R.: *Helicobacter pylori* et pathologies cardiovasculaires; *Lettre Infect.*, 199, 14, 3, (Suppl. 1), 32-37.
21. Broutet N.: Prévalence actuelle de l'infection à *H. pylori* et tendances évolutives en Europe; *Lettre Infect.*, 2000, 15, 3, (Suppl.), 24-29.
22. Carriak J., Lee A., Hazell S. *et al.*: *Campylobacter pylori* duodenal ulcer and gastric metaplasia: possible role of functional eterotropic tissue in ulcerogenesis; *Gut.*, 1989, 30, 790-797.
23. Ciociola A.A., McSorley D.J., Turner K. *et al.*: *H. pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States belower than previously estimated; *Am. J. Gastronet.*, 1999, 94, 1834-1840.
24. Coman G., Burlea M., Dahorea C., Mihăilă D., Andrieş A.: Gastrita cu *Helicobacter heilmanii*: histopatologice privind 18 cazuri de infecţie la copil; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1996, 140, 3-4, 138-143.

25. Corthésy Theulaz I., Bergonzell G.: Les thérapies nonantibiotiques contre les infection à *Helicobacter*; *Lettre Infect.*, 2000, 15, (Suppl. 3), 9-11.
26. Corthésy-Theulaz I., Corthésy B., Bachmann D. *et al.*: DNA-immunization against *Helicobacter* infection; *Gastroent.*, 1996, 110, A889-A892.
27. Corthésy-Theulaz I., Porta N., Glauser M. *et al.*: Oral immunization with *H. pylori* urease as a treatment against *Helicobacter* infection; *Gastroent.*, 1995, 109, 115-121.
28. Crabtru J.E.: Immune and inflammatory response to *H. pylori* infection; *Scand. J. Gastroent.*, 1996, 31, 3-10.
29. Cover T.L.: The vacuolating cytotoxin of *H. pylori*; *Mal. Microb.*, 1996, 20, 241-246.
30. Czinn S.J., Nedrud J.G.: Oral immunization against *H. pylori*; *Infect. Immun.*, 1991, 59, 2359-2363.
31. Danesh J., Collins R., Peto R.: Chronic infections and coronary heart disease: is there alink?; *Lancet*, 1997, 350, 430-436.
32. Danesh J., Peto R.: Risk factors for coronary heart disease and infection with *H. pylori*: meta-analysis of 18 studies; *BMJ*, 1998, 316, 1130-1131.
33. Danesh J., Youngman L., Clark S. *et al.*: *H. pylori* infection and early onset myocardial infarction: case-control and sibling pairs study; *BMJ*, 1999, 319, 1157-1162.
34. Delchier J.C., Rudot-Thoraval F., Guiasu I.M. *et al.*: Evaluation de l'efficacité du traitment éradicateur de l'infection à *H. pylori* en France: résultats preliminaires de l'enquête du GEFH; *Lettre Infect.*, 2000, 15, 3, (Suppl.), 9-10.
35. Debonghie J.C.: *Helicobacter heilmanii*, alias *Gastrospirillum hominis*: un antre pathogéne gastrique?; *Lettre Infect.*, 1996, 11 (Suppl.), 30-32.
36. Dial E.J., Hall L.R., Serna H. *et al.*: Antibiotic properties of bovine lactoferrin on *H. pylori*; *Dig. Dis. Sci.*, 1998, 43, 2750-2756.
37. Dominici P., Bellentani S., Di-Biase A.R. *et al.*: Familial clustering of *H. pylori* infection: population based study; *BMJ*, 199, 319, 537-541.
38. Dooley C.P., Cohen H., Fitzgibbons P.L. *et al.*: Prevalence of *H. pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons; *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 1562-1566.
39. Duggan A.E., Tolley K., Hawkey C.J., Logan R.F.A.: Varying efficacy of *H. pylori* eradication reginaens: cost effectiveness study using a decision analysis model; *BMJ*, 1298, 316, 7146, 1648-1654.
40. Dumitraşcu D.: *Gastritele*; Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1996.
41. Drumm B., Perez-Perez G.I., Blaser M.J. *et al.*: intrafamilial clustering of *H. pylori* infection; *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 359-363.
42. Dubois A.: Infections naturelles por les *Helicobacter* gastriques chez l'animal; *Lettre Infect.*, 1996, 11 (Suppl.5), 23-28.
43. Davidge C., Crust I., Lee A. *et al.*: Therapeutic immunization against *H. pylori* infection; *Lancet*, 1994, 343, 914-916.
44. Eaton K.A., Ringer S.S., Krakowka S.: Vaccination of gnotobiotic piglets against *H. pylori*; *J. Infect. Dis.*, 1998, 178, 1399-1405.
45. Euzeby J.P.: Les hélicobactéries sant-elles responsables de zoonoses?; *Méd. Mal. Infect.*, 1996, 26, 87-93.
46. Evans D.J., Evans D.G., Graham D.Y. *et al.*: A sensitive and specific serologic test for detection of *Campylobacter pylori* infection; *Gastroenterol.*, 1989, 96, 1004-1008.
47. Falery W., Okemo P., Ansorg R.: Activity of east african medicinal plants against *H. pylori*; *Chemother.*, 1996, 42, 315-317.
48. Fiedorek S.C., Malaty H.M., Evans D.L. *et al.*: Factors influencing the epidemiology of *H. pylori* in children; *Pediatrics*, 1991, 88, 578-582.
49. Fodor O., Moldovan N., Ienicica R.: Bolile digestive, problemă de sănătate publică; *Viaţa Medicală*, Bucureşti, 1971, 3, 99-108.
50. Folsom A.R., Nieto J.F., Sorlie P. *et al.*: *H. pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence; *Circulation*, 1998, 98, 845-850.
51. Forman D., Sitas F., Newell D.G. *et al.*: Geographic association of *H. pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China; *Int. J. Cancer*, 1940, 46, 608-611.
52. Forman D., Newell D.G., Fullerton F. *et al.*: Association between infection with *H. pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation; *BMJ*, 1991, 302, 1302-1305.
53. Gasbarrini A., Cremonini F., Armuzzui A. *et al.*: The role *H. pylori* in cardiovascular and cerebrovascular disease; *J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 50, 5, 735-742.
54. Geyer C., Colbatzeky F., Lechner J., Hermanns W.: Occurrence of spiral-shaped bacteria in gastric biopsies of dogs and cats; *Vet. Rec.*, 1993, 133, 18-20.
55. Gherman I., Gherghescu B., Florian E. *et al.*: Frecvenţa ulcerului gastric în funcţie de vârstă, sex, profesie şi unii factori de mediu; *Viaţa Medicală*, Bucureşti, 1979, 26, 449-451.
56. Goodman K.J., Coreea P.: The transmission of *H. pylori*. A critical review of the evidence; *Int. J. Epidem.*, 1995, 24, 875-887.
57. Goodwin C.S., Armstrong J.A., Chelvers T. *et al.*: Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. and *Helicobacter mustelae* comb. Nov. respectively; *Int. J. Syst. Bact.*, 1989, 39, 397-405.
58. Goodwin C.S.: How *H. pylori* acquired its name and how it overcome gastric defence mechanisms; *J. Gastroent. Hepatol.*, 1994, 9, S1-S3.

59. Graham D.Y., Malaty H.M., Evans D.G. *et al.*: Epidemiology of *H. pylori* in an asymptomatic population in the United States: effect of age, race and socioeconomic status; *Gastroent.*, 1991, 100, 1495-1501.
60. Granstrom M., Tindberg Y., Belnnow M.: Seroepidemiology of *H. pylori* infection in a cohort of children monitored from b month to 11 years of age; *J. Clin. Microb.*, 1997, 35, 468-470.
61. Greenberg R.E., Bank S.: The prevalence of *H. pylori* in non-ulcer dyspepsia: importance of stratification according to age; *Arch. Intern. Med.*, 1990, 150, 2053-2055.
62. Guindi M.: Role of *H. pylori* in pathogenesis of gastric carcinoma and progression of lymphoid nodules to lymphoma; *Can. J. Gastroent.*, 1999, 13, 224-227.
63. Guisset M., Coton T., Rey P., Debonne J.M.: L'infection à *H. pylori* dans les pays en dévelopement; *Méd. Trop.*, 1997, 57, 77-82.
64. Hansson L.E. *et al.*: The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease; *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 242-246.
65. Handt L.K., Fox J.G., Dewhirst F.E. *et al.*: *H. pylori* isolated from the domestic cat: public health implications; *Infect. Immun.*, 1994, 62, 2367-2374.
66. Heikkinen M., Pikkarainen P., Takala J.: Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice; *Scand. J. Gastroent.*, 1995, 30, 519-523.
67. Higuchi K., Arakawa T., Andro K. *et al.*: Eradication of *H. pylori* with a chineze herbal medicine without emergence of resistant colonies; *Am. J. Gastroent.*, 1999, 94, 1419-1429.
68. Holcombe C., Omotara B.A., Eldridge J.: *Helicobacter pylori*, the most common bacterial infection in Africa: a random serological study; *Am. J. Gastroent.*, 1992, 87, 28-30.
69. Hunt R.H., Thomson A.B.R.: Consensus Conference participants. Canadian *H. pylori* Consensus Conference; *Can. J. Gastroent.*, 1998, 12, 31-41.
70. Hyams K.C., Taylor D.N., Gray G.C., Knowles J.B.: The risc of *H. pylori* infection among US military personnel deployed outside the United States; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1995, 52, 109-112.
71. Ivan A.: Procesul epidemiologic în bolile transmisibile şi netransmisibile. În: *Medicina omului sănătos. Probleme de epidemiologie modernă*; sub red.: A. Ivan, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993, 126-216.
72. Ivan A., Azoicăi D.: Vaccinarea antiinfecţii cu *Helicobacter pylori*. În: *Vaccinologie*; A. Ivan, D. Azoicăi, Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 197-198.
73. Jenkins D.J.A.: *H. pylori* and its interaction with risk factos for chronic disease; *BMJ*, 1997, 315, 1481-1482.
74. Jonkers D., Van-den-Broek E., Van Dooren I. *et al.*: Antibacterial effect of garlic (*Allium sativum*) and omeprazole on *H. pylori*; *J. Antimicrob. Chemother.*, 1999, 43, 837-839.
75. Kabir A.M., Aiba Y. Takagi A. *et al.*: Prevention of *H. pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model; *Gut.*, 1997, 41, 49-55.
76. Kersulyte D., Chalkauskas H., Berg D.E.: Emergence of recombinant strains of *H. pylori* during human infection; *Mal. Microb.*, 1999, 31, 31-43.
77. Khanna B., Cutter A., Israel N.R. *et al.*: Use caution with serologic testing for *H. pylori* infection in children; *J. Infect. Dis.*, 1998, 178, 460-465.
78. Kleanthous H., Ermak T., Pappo J. *et al.*: Oral immunization with recombinant *H. pylori* urease apoenzyme in the treatment of *Helicobacter* infection; *Gut.*, 1995, 37 (Suppl.), A94-A98.
79. Kleanthous H., Myers G., Georgokopoulos R. *et al.*: Effect of route of mucosal immunization with recombinant urease on gastric immune response and protection against *H. pylori* infection; *Gut.*, 1996, 39 (Suppl. 2), A75-A79.
80. Kreiss C., Buclin T., Cosma M. *et al.*: Saffety of oral immunization with recombinant urease in patients with *H. pylori* infection; *Lancet*, 1996, 346, 1630-1632.
81. Labigne A., Ferrero R.: Vers une vaccination contre les infections à *H. pylori*; *Hepato-Gastro.*, 1996, 3, 64-68.
82. Lahaie R.G., Ricard N.: Validation of HELISAL whole blood, serum and saliva tests for the non-invasive diagnos is of *H. pylori* infection; *Gut.*, 1995, 37, A52-A56.
83. Lahaie R.G., Lahaie M.A., Boivin M. *et al.*: La prévalence de l'infection à *H. pylori*: tendances évolutives en Amérique du Nord; *Lettre Infect.*, 2000, 15, 3, (Suppl), 18-22.
84. Lam S.K.: Epidemiology and genetics of peptic ulcer; *Gastroent. Jpn.*, 1993, 28 (Suppl 5), 145-157.
85. Lam S.K., Talley N.J.: Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *H. pylori* infection; *J. Gastroent. Hepatol.*, 1998, 13, 1-12.
86. Lambert J.R., Lin S.K., Nicholson L. *et al.*: Seroepidemiological study of *H. pylori* antibodies in institutionalized adults; *Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.*, 1990, 78, S41-S42.
87. Langenberg W., Rauws E.A., Oudbier J.N. *et al.*: Patient-to-patient transmission of *Campylobacter pylori* infection by fiberoptic gastroduodenemoscopy and biopsy; *J. Infect. Dis.*, 1990, 161, 507-511.
88. Lee C.K., Weltzin R., Thomas W.D. *et al.*: Oral immunization with recombinant *H. pylori* urease induces secretory IgA antibodies and protects mice from challenge with *Helicobacter felis*; *J. Infect. Dis.*, 1995, 172, 161-172.
89. Lee C.K., Soike K., Tibbis T. *et al.*: Urease immunization protects against reinfection by *H. pylori* infection in rhesus monkeys; *Gut*, 1996, 39, A43-A46.
90. Leea A., Krakowka S., Fox J.G. *et al.*: Role of *Helicobacter* felis in chronic canine gastritis; *Vet. Pathol.*, 1992, 29, 487-494.
91. Lehmann F., Drewe J., Terracciano L. *et al.*: Comparison of stool immunoassay with standard methods for detecting *H. pylori* infection; *BMJ*, 1999, 319, 1409-1411.
92. Lemaire V.: Tabac, alcool, café, *H. pylori*; *Conc. Méd.*, 1998, 120, 6, 386-392.
93. Lim R.K.S.: A parasitic spiral organism in the stomach of the cat; *Parazitol.*, 1920, 12, 108-112.

94. Loffeld R.J., Stobberingh E., Van-Spreeuwel J.P. *et al.*: The prevalence of anti-*Helicoabacter* (*Campylobacter*) *pylori* antobidies in patients and healthy body donors; *J. Med. Microb.*, 1990, 32, 105-109.
95. Makristathis A., Pasching E., Schutze K. *et al.*: Detection of *H. pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay; *J. Clin. Microb.*, 1998, 36, 2772-2774.
96. Malaty H.M., Graham D.Y., Klein P.D. *et al.*: Transmission of *H. pylori* infection. Studies in families of healthy individuals; *Scand. J. Gastroent.*, 1991, 26, 927-932.
97. Malaty H.M., Engstrand L., Pedersen N.L., Graham D.Y.: *H. pylori*: genetic and environmental influences. A study of twins; *Ann. Intern. Med.*, 1994, 120, 982-986.
98. Malaty H.M., Isaksson I., Engstrand L.: Are there genesfor peptic ulcer disease in common with genes for *H. pylori* infection: a twin study; *Am. J. Epidem.*, 1997, 145, 11, S42-S46.
99. McNulty C.A., Gearty J.C., Crumps B. *et al.*: *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis: investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin ethylsuccinate; *BMJ*, 1986, 293, 645-649.
100. Mégraud F.: Epidemiology *H. pylori* infection; *Gastroent. Clin. N. Am.*, 1993, 22, 73-88.
101. Mégraud F.: The most important diagnostic modalities for *H. pylori*, now and in the future; *Eur. J. Gastroent. Hepathol.*, 1997, 9 (Suppl.), 13-15.
102. Mégraud F.: Mécanismes de résistance de *H. pylori* aux antibiotiques; *Lettre Infect.*, 2000, 15, 35, 7-9.
103. Mendall M., Goggin M., Malineaux N. *et al.*: Relation of *H. pylori* infection and coronary heart disease; *Br. Heart. J.*, 1994, 71, 437-439.
104. Michewtti P., Kreiss C., Kotloff K. *et al.*: Oral immunisation of *H. pylori* infected adults with recombinant urease and LT adjuvant; *Gastroent.*, 1997, 112, A 1042-A 1046.
105. Miraghotta G., Del-Prete R., Masca A.: *H. pylori* and coronary heart disease; *Lancet*, 1994, 344, 8924, 751-755.
106. Mitchell H.M., Li Y.Y., Hu P.J. *et al.*: Epidemiology of *H. pylori* in Southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition; *J. Infect. Dis.*, 1992, 166, 149-153.
107. Marshall B.J., Royce H., Aunear D.I. *et al.*: Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa; *Microb. Lett.*, 1984, 25, 83-88.
108. Marshall B.J.: History of the discovery of *Campylobacter pylori*. În: *Campylobacter pylori in gastritis and peptic ulcer disease*; Blaser M.J. (coord.), Igaku Shoin, New York, 1989, 7-23.
109. Marshall B.: Epidemiology of *H. pylori* in Western countries. În: *Helicoabater pylori. Basic mecanisms to clinical cure*; Hunt R., Tytgat G.N.J. (coord.), Kluwer, Dordrecht, 1996.
110. Marchetti M., Arico B. Burroni. *et al.*: Development of a mouse model of *H. pylori* infection that mimics human disease; *Science*, 1995, 267, 1655-1658.
111. Martin-de-Argila C., Boixeda D., Canton R. *et al.*: *H. pylori* infection in a healty population in Spain; *Eur. J. Gastroent. Hepatol.*, 1996, 8, 1165-1168.
112. Morgan D.G., Champion M.C., De-Gara C.J., McCarty D.: Prevalence of *H. pylori* in patients presenting with bleeding peptic ulcers; *Gastroent.*, 1997, 112, A 224-A 228.
113. Mattei A., Dailly F., Evreux SM.: *Helicobacter pylori* et pathologie gastroduodénale; *J. Méd.*, Lyon, 1994, 1196, 240-245.
114. Moayyedi P., Carter A.M., Catto A. *et al.*: Validation of a rapid whole blood test for diagnosing *H. pylori* infection; *BMJ*, 1997, 314, 119-120.
115. Murray L.J., Bambord K.B., Oreilly D.P.J. *et al.*: *H. pylori* infection: relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease and social cloos; *Br. Sheart. J.*, 1995, 74, 497-501.
116. Navaro M., Calvet X., Font B. *et al.*: Prevalence of *H. pylori* infection in the Walles Occidental, Catalonia; *Clin. Microbiol. Infect.*, 1999, 5, 704-706.
117. Mgiyen T.N., Barkun A.N., Fallone C.A.: Host determinants of *H. pylori* infection and its clinical outcome; *Helicobacter*, 1999, 4, 185-197.
118. Neubauer A., Thiede C., Morgner A. *et al.*: Cure of *H. pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1997, 89, 1350-1353.
119. Oderda G., Palli D., Saieva C. *et al.*: Short stature and *H. pylori* infection in Italian children: prospective multicentre hospital based case-control study; *BMJ*, 1998, 317, 514-516.
120. Oderda G., Rapa A., Ronchi B. *et al.*: Depistarea *H. pylori* în materiile fecale ale copiilor prin imunoevaluarea non-invazivă a enzimelor antigenice: studiu italian multicentric; *BMJ* (limba română), 2000, 7, 3, 104-105.
121. Olsson K., Wadström T., Tyszkiewicz T.: PCR identification of *H. pylori* in gastritis patients; *Lancet*, 1993, 341, 8853, 1152-1156.
122. Otto G., Lee A., Fox J.G., Murphy J.C.: Colonization of cats by potential zoonotic *Helicobacter*-like organisms: implications for animal and public health; *Lab. Anim. Sci.*, 1992, 42, 421-425.
123. Patel D., Mendall M.A., Khulusi S. *et al.*: Salivary antibodies to *H. pylori*, screening dispeptic patients before endoscopy; *Lancet*, 1994, 334, 8921, 511-514.
124. Patel P., Mendall M.A., Khulusi S. *et al.*: *H. pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth; *BMJ*, 1994, 309, 1191-1123.
125. Pallen M.J., Clayton C.L.: Vaccination against *H. pylori* urease; *Lancet*, 1990, 336, 186-188.
126. Parsonnet J., Vandersteen D., Goates J. *et al.*: *H. pylori* infection in intestinal and diffuse – type gastric adenocarcinomas; *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991, 83, 640-643.
127. Parsonnet J., Hansens S., Rodriguez L. *et al.*: *H. pylori* infection and gastric lymphoma; *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 1267-1271.
128. Parsonnet S.J.: Incidence of *H. pylori* infection; *Aliment Pharmacol. Ther.*, 1995, 9 (Suppl 2), S45-S51.

129. Perez-Perez G.I., Witkin S.S., Decker M.D. *et al.*; Seroprevalence of *H. pylori* infection in couples; *J. Clin. Microbiol.*, 1991, 29, 642-644.
130. Perri F., Pastore M., Leandro G. *et al.*: *H. pylori* infection and growth delay in older children; *Arch. Dis. Child.*, 1997, 77, 46-49.
131. Punder R.E., Ng D: The prevalence of *H. pylori* infection indifferent countries; *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1995, 9 (Suppl. 2), 33-39.
132. Pretolani S., Miglio F., Baldini L. *et al.*: Prévalence de *H. pylori* et des lésions gastriques dans la population générale; *Lettre Infect.*, 1995, 10 (Suppl 4), 156-159.
133. Quentin-Millet M.J., Guy B. *et al.*: La vaccination contre *H. pylori*: où en sommes-nous en 1999?; *Lettre Infect.*, 1999, 14 (Suppl. 3), 16-21.
134. Radcliff F.J., Hazell S.L., Kolesnikow T. *et al.*: Catalase, a novel antigen for *H. pylori* vaccination; *Infect. Immun.*, 1997, 65, 4668-4674.
135.Reiff A., Jacobs E., Kist M.: Seroepidemiological study of the immune response to *Campylobacter pylori* in potential risk groups; *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.*, 1989, 8, 592-596.
136. Salomon H.: Ueber das spirillum des säugetiermagens und sein verhalten zu den belegzellen; *Central Bakteriol. Parsit. Infekt.*, 1896, 19, 433-438.
137. Smoak B.L., Kelley P.W., Taylor D.N.: Seroprevalence of *H. pylori* infectious in a cohort of US army recruits; *Am. J. Epidem.*, 1994, 139, 5, 513-519.
138. Solnick J.V., O'Rourke J., Leea A. *et al.*: An uncultured gastric spiral organism is a newly identified *Helicobacter* in humans; *J. Infect. Dis.*, 1993, 168, 379-385.
139. Sprung D.J., Alper M.N.: What is the role of *H. pylori* in peptic ulcer and gastric cancer outside the big cities?; *J. Clin. Gastroent.*, 1998, 26, 60-63.
140. Stanciu C., Ivan A.: Epidemiologia bolilor cronice ale aparatului digestiv. În: *Epidemiologia bolilor netransmisibile*; sub red.: A. Ivan, Tr. Ionescu, Gr. Teodorovici; Ed. Medicală, Bucureşti, 1981, 199-225.
141. Stanciu C.: *Helicobacter pylori în patologia umană*; Ed. Dan şi ETP Tehnopress, Iaşi, 2001.
142. Stolte M., Wellens E., Bethke B. *et al.*: *Helicobacter heillmanii* (formerly *Gastrospirillum hominis*) gastritis: a infection transmitted by animals?; *Scand. J. Gastroent.*, 1994, 29, 1061-1064.
143. Talley N.J., Vakil N., Ballard E.D., Fennerty M.B.: Absence of benefit of eradication *H. pylori* in patients with non ulcer dyspepsia; *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 106-111.
144. Taylor D.N., Blaser M.J.: The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection; *Epidem. Reviews*, 1991, 13, 42-59.
145. Thomas J.E., Gibson G.R., Darboe M.K. *et al.*: Isolation of *H. pylori* from human faeces; *Lancet*, 1992, 340, 1194-1196.
146. Thomas J.E., Austin S., Dale A. *et al.*: Protection by human milk, IgA against *H. pylori* infection in infancy; *Lancet*, 1993, 342, 121-124.
147. Tomb J.F., White O., Kerlavage A.R. *et al.*: The complete genome sequence of the gastric pathogen *H. pylori*; *Nature*, 1997, 388, 539-547.
148. Vakie N.: Place de l'éradication de *H. pylori* en première intention chez le patient dyspeptique; *Lettre Infect.*, 1999, 14, 3 (Suppl. 1), 27-31.
149. Vandenbroucke-Grauls C.M.J.E., Gerrits M.M., Van-Strijp J.A.G., Kusters J.G.: Formes coccoïdes de *H. pylori*. Signification clinique et biologique; *Lettre Infect.*, 1999, 14, 3 (Suppl 1), 22-26.
150. Vaira D., Malfertheiner P., Mégraud F. *et al.*: A novelantigen assay based on stool specimen for *H. pylori*: European multicenter study; *Gut*, 1998, 43 (Suppl. 2) A47-A52.
151. Veldhuyzen Van-Zanten S.J.O., Pallak P.T., Best L.M. *et al.*: Increasing prevalence of *H. pylori* infection with age: continous risk of infection in adults rather cohort effect; *J. Infect. Dis.*, 1994, 169, 434-437.
152.Vincent P.: Epidémiologie de l'infection à *H. pylori*: quand et comment risque-t-on de s'infecter?; *Lettre Infect.*, 1993, 8, 184-189.
153. Weauver T.L.: Aspects of *H. pylori* infection in the developing and developed world; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1995, 89, 347-350.
154. Webb P.M., Knight T., Greaves S., Wilson A.: Relation between infection with *H. pylori* and living conditions in childhood: evidence for person-to-person transmission in early life; *BMJ*, 194, 308, 750-753.
155. West A.P., Millar M.R., Tompkins D.S.: Survival of *H. pylori* in water and saline; *J. Clin. Pathol.*, 1990, 43, 609-612.
156. Whincup P.H., Mendall M.A., Perry I.J. *et al.*: Prospective relations between *H. pylori* infection, coronary heart disease and stroke in middle agedmen; *Heart*, 1996, 75, 568-572.
157. *** The EUROGAST Study Group. Epidemiology of and risk factors for *H. pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations; *Gut*, 1993, 34, 1672-1676.
158. *** NIH Consensus Conference. *H. pylori* in peptic ulcer disease; *JAMA*, 1994, 272, 65-69.
159. *** Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure de *H. pylori*. Conclusions et recommandations; *Conc. Méd.*, 1996, 22.06., 118-126.
160. *** International update Conference on *H. pylori*; *Gastroenterol.*, 1997 (Suppl. 2), S4-S8.
161. *** Current european concepts in the management of *H. pylori* infections. The Maastricht Consensus Report; *Gut*, 1997, 41, 8-13.
162. *** American Gastroenterological Association Medical Pozition Statement: evaluation of dyspepsia; *Gastroent.*, 1998, 114, 579-581.
163. *** *Helicobacter pylori*, in *11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; Istanbul, Turcia, 1-4 aprilie 2001; *Bawstracts. Clin.Microb. Infect.*, 2001, 7 (Suppl. 1), 331-336.

Colibaciloza

Monica Sabău

Date generale

Până în urmă cu aproximativ 25 de ani, *Escherichia coli* (*E. coli*) era considerată ca făcând parte din flora normală a intestinului, cu toate că Giles (30) şi Taylor (68) au descris, încă în 1949, izbucniri epidemice de diaree infantilă produse de aceşti germeni. În cursul anilor '50 s-a reuşit clasificarea *E. coli* pe baza antigenului somatic „O" şi flagelar „H", recunoscându-se totodată rolul enteropatogen în producerea diareei infantile. Zece ani mai târziu, au fost izolate, de la cazuri grave de enterocolită infantilă, tulpini de *E. coli* enterotoxigene capabile să producă două enterotoxine diferenţiate pe baza sensibilităţii lor faţă de căldură. Ulterior, a fost descrisă capacitatea acestor tulpini de a coloniza intestinul subţire printr-un factor de colonizare fimbrial şi s-a demonstrat intervenţia lor în inducerea diareei la călători (26, 27).

Extinderea studiilor biochimice, serologice, precum şi aprofundarea mecanismelor moleculare de patogenitate au permis ca multitudinea tulpinilor de *E. coli* să fie clasificate în tipuri *diareigene*: enteropatogene, enterotoxigene, enteroinvazive, enterohemoragice, enteroagregative, respectiv cu agregare difuză (8, 50, 52, 60, 72), şi tipul *uropatogen*, implicat, frecvent, în etiologia infecţiilor tractusului urinar (40). Tupinile de *E. coli enteropatogen* (ECEP) au fost incriminate, în perioada 1940-1960, în producerea episoadelor epidemice de diaree malignă infantilă apărute în spitale, creşe sau unităţi medico-sociale. În ţări dezvoltate economic, incidenţa infecţiei a scăzut treptat, până la dispariţie. ECEP rămâne în continuare agentul etiologic principal al diareei copilului mic, în ţări cu standarde igienico-sanitare deficitare (76). *E. coli enterotoxigen* (ECET) contribuie la inducerea BDA atât la copii, cât şi la adulţi. La copii, afecţiunea apare în conexiune cu nerespectarea condiţiilor de igienă şi este mai frecventă în ţările în curs de dezvoltare. În America Latină a fost izolată în 42% din cazuri, în Asia, 16%, în Africa, 36% (1, 28, 39, 73). Agregările de gastroenterite pot fi familiale sau de colectivitate (maternităţi, secţii de distrofici, creşe etc.). În primele două-trei decade de viaţă, persoane din zonele endemice pot contracta în medie două infecţii pe an. La adulţii din aceste areale geografice, ECET poate cauza diaree severă asemănătoare holerei. În ţările dezvoltate economic şi cu standarde igienice ridicate, gastroenterita infantilă este rară, infecţiile de tip toxiinfecţie alimentară sau prin consum de apă contaminată se remarcă la adulţii care călătoresc în zone endemice şi sunt cunoscute sub denumirea de „diareea călătorilor" (5, 39). Tulpinile de *E. coli enteroinvaziv* (ECEI) produc un sindrom diareic dizenteriform prezent în special la copiii din ţările nedezvoltate economic, evoluţia bolii fiind gravă, cu decese frecvente. La adulţi, cu precădere la voiajorii în zonele cu circulaţie frecventă a germenilor, boala are evoluţie favorabilă. Primele cazuri de gastroenterită produse de ECEI s-au semnalat, în 1947, în rândurile soldaţilor americani prezenţi în zona Mării Mediterane. Ulterior, episoade *epidemice* prin consum de alimente sau apă contaminate au fost semnalate în SUA şi unele zone din Europa, fiind incriminată tulpina O124. *E. coli enteroagregativ* (ECEA) este implicată, de asemenea, în producerea diareei persistente la copiii din zone cu standard economico-sanitar mai scăzut, cu toate că nu este pe deplin elucidată contribuţia sa la problematica globală a BDA. Aceleaşi incertitudini privind relaţia de cauzalitate cu BDA există cu privire la tulpinile de *E. coli cu aderenţă difuză* (ECAD), suspectate că produc atât diaree acută, cât şi persistentă în ţările în curs de dezvoltare (53, 59). Tipul uropatogen de *E. coli* cauzează infecţii ale tractusului urinar la persoane cu imunodeficienţă, fiind frecvent implicat în infecţii nosocomiale. Infecţiile urinare sunt asociate sondajului şi cateterizării căilor urinare. Germenii sunt rezistenţi la aminopeniciline şi la inhibitori de betalactamaze. Infecţia se manifestă ca pielonefrită, cistită, ocazional putând determina complicaţii, prostatite sau abcese perirenale. Între factorii de uropatogenitate sunt amintiţi: adezinele, hemolizina, factorul citotoxic necrozant, antigenele „O" şi, în măsură mai mică, antigenele „K". *E. coli enterohemoragic* (ECEH) face parte dintre agenţii bacterieni cu emergenţă dovedită (56). Această tulpină a fost izolată şi identificată în 1982 în SUA, cu ocazia a două epidemii de colită hemoragică, urmare a ingerării de hamburgeri (56). Ulterior, s-a făcut asocierea tot mai frecventă între această tulpină şi enterocolite hemoragice de origine alimentară (23, 32, 33, 34). În peste 30 de ţări au fost semnalate infecţii cauzate de *E. coli* O157:H7 cu rate de incidenţă anuală în jur de $8^0/_{0000}$ locuitori, mai ridicate în Japonia şi Argentina (20, 35, 36, 42, 46, 48, 57, 62, 66, 71). Infecţia cauzată de *E. coli* O157:H7 a avut o frecvenţă ascendentă. Astfel, dacă în 1994, în SUA, BDA cu *E. coli* O157:H7 a înregistrat o incidenţă raportată de $0,8^0/_{0000}$, în 1995 ea ajunge la $1,2^0/_{0000}$, fiind înregistrate anual între 15.000 şi 20.000 cazuri, cu peste 250 decese pe an (45). Ratele de izolare a tulpinilor de *E. coli* O157:H7 de la cazuri cu diaree hemoragică au variat între 13% şi 39% (2, 14, 41), incidenţa sindromului hemolitic uremic (SHU) variază între 0,25 şi $1,5^0/_{0000}$ (2, 66, 67, 80), 3-5% din pacienţii cu SHU mor în insuficienţă renală acută, 25-30% dezvoltă leziuni renale cronice sau complicaţii neurologice şi cardiovasculare (47). Datele referitoare la circulaţia tulpinilor de *E. coli* O157:H7 pe teritoriul ţării noastre sunt lacunare. Din cele 296 tulpini de *E. coli* izolate din 514 probe de alimente, 1% au aparţinut acestui tip (cit. 7). Intervenţia *E. coli* O157:H7 la 462 bolnavi cu enterită a fost apreciată de Ganevici la 2,79% (29).

Agentul etiologic

Escherichia coli este un bacil Gram negativ, polimorf, aerob şi facultativ anaerob, nesporulat, necapsulat, mobil datorită cililor dispuşi peritrich, existând însă şi

Tabelul I
Principalele serogrupuri – serotipuri ale *Escherichiei coli* diareigen (după Sack) (59)

ETEC	EPEC	EIEC	EHEC
O6:H16	O26:H-, 11	O28ac	O157:H7
O8:H9	O55:H-, 6, 7	O29	O126:H11
O15:H11	O86:H-, 2, 34	O112	O111:H-, 8
O25:H42	O111:H-, 2, 12, 21	O124	O113:H21
O27:H7, 20	O114:H12	O136	O121:H19
O63:H12, 30	O119:H6	O143	O143:H-
O78:H11, 12	O125ac:H21	O144	
O128:H7	O126:H27	O152	
O149:H10	O127:H-, 6, 9, 21	O164	
O159:H4, 34	O128ab:H2		
	O142:H6		
	O158:H23		

tulpini imobile. Se dezvoltă bine pe medii uzuale la 37°C, produce turbiditate marcată a bulionului, iar pe medii solide, colonii de tip S (opace, bombate, cu margini regulate, nepigmentate).

În structura antigenică a *E. coli* sunt recunoscute: *antigenul somatic „O"* de natură glucido-lipido-peptidică, pe baza căruia tulpinile au fost clasificate în 173 serogrupuri; *antigenul „K"*, de suprafață, conține 3 componente antigenice (A, B și L), dintre care numai componenta „A" este un antigen capsular real, celelalte două fiind antigene de înveliș; sunt cunoscute 80 de antigene capsulare „K" cu rol în virulența bacteriană. Acest antigen facilitează aderența la celula-gazdă (5); *antigenul „H" flagelar* are specificitate de tip, fiind identificate 56 asemenea antigene proteice.

Tulpinile de *E. coli* posedă, de asemenea, antigene fimbriale notate cu „F", prezența lor asociindu-se cu enteropatogenitatea unor tulpini animale (F4 și F5) sau umane (F1, F2, F3). Cele mai importante arme de agresivitate ale *E. coli*, de care depind mecanismele patogenetice și, în consecință, manifestările clinice ale bolii sunt: enterotoxina (ECET), capacitatea de distrucție a vilozităților intestinale (ECEP), capacitatea de invadare a enterocitelor (ECEI), aderența agregativă, respectiv cea difuză pe enterocit (ECEA, ECAD), elaborarea de verotoxină (ECEH) (Tabelul I).

Habitatul obișnuit al *E. coli* este tubul digestiv al omului și animalelor, de unde este eliminat în mediul extern prin intermediul materiilor fecale, care pot contamina apoi apa, solul, alimentele. De la bolnavi, *E. coli* se poate elimina și prin urină și sânge. Tulpinile de *E. coli* supraviețuiesc în mediul extern (sol, apă) câteva luni, cele de *E. coli* O157:H7 își mențin viabilitatea o perioadă chiar mai lungă, precum și la temperaturi scăzute (–80°C). *E. coli* este distrus prin expunere la 60°C în 30 de minute, este sensibil la acțiunea antisepticelor uzuale (fenol, cloramină, sublimat) și la acțiunea bacteriofagilor. Este rezistent la acțiunea sărurilor biliare.

E. coli este încă sensibil la aminopeniciline, cefalosporine, aminoglicozide, fluoroquinolone, cotrimoxazol, colimicină, dar administrarea lor necesită testarea sensibilității. Dozele infectante sunt aproximativ de 10^8 microorganisme pentru ECET și ECEP, de 10^8-10^{10} pentru ECEI și de 10^3 sau chiar mai mici pentru ECEH.

Procesul epidemiologic al infecției cu *Escherichia coli* enterotoxigen

Sursa de agent patogen este *omul bolnav*, care elimină germenul prin materiile fecale, excreția se poate prelungi mai mult decât perioada de stare, sub forma *purtătorilor convalescenți*, iar *purtătorii sănătoși* reprezintă sursa cea mai importantă. Se presupune că ECET se localizează mai degrabă în intestinul gros decât la nivelul celui subțire, motiv pentru care nu apar semne clinice de boală. Tulpinile de ECET au fost izolate și de la animale (viței, purcei); cu toate acestea, rolul animalelor ca sursă este discutabil, tulpinile cu origine animală nu au capacitatea de a coloniza intestinul uman.

Modurile și căile de trasmitere. Studiile efectuate pe voluntari umani nu au reușit să demonstreze transmiterea *directă* persoană-persoană. Transmiterea se realizează în mod *indirect*, prin ingestia de alimente (carne, brânzeturi, maioneză) contaminate cu ECET. Transmiterea prin apă este rară, cu excepția „diareei călătorilor", iar mâinile contaminate intervin uneori.

Receptivitatea pentru zonele endemice este maximă la vârsta primei copilării, fiind demonstrat faptul că boala este de 20 de ori mai frecventă la copiii sub 1 an decât la cei de peste 3-4 ani (28). La adulți, boala este cunoscută, mai ales, sub denumirea de „diareea călătorilor", fiind înregistrată între persoanele provenite din țări dezvoltate economic care călătoresc în zone cu risc înalt de infecție (12).

Dintre cele două toxine elaborate de ECET, numai enterotoxina termolabilă este imunogenă, fapt demonstrat *in vivo*, prin răspuns umoral local. A fost remarcată o relație inversă între titrul geometric al anticorpilor anti-LT și apariția diareei cu *E. coli* producătoare de enterotoxină termolabilă (28). Astfel, determinându-se titrul anticorpilor antitoxici IgG și IgM de la naștere și până la vârsta de 3 ani, s-a remarcat o scădere a anticorpilor IgG în decursul primelor 3 luni de viață, scădere explicabilă prin diminuarea anticorpilor transmiși maternal, după care s-a înregistrat din nou o creștere mai marcată la persoanele provenind din zone endemice (28, 39, 73). Acest fapt explică și sensibilitatea mare la infecție a persoanelor provenind din zone neendemice și afectarea lor la deplasări în zone geografice cu risc. Imunitatea față de infecția cu ECET pare a nu fi numai

antitoxică, ci ar fi dependentă şi de anticorpii anti-fimbriali, anti-antigen somatic „O" şi de anticorpii IgA secretaţi la suprafaţa mucoasei intestinale (3). Răspunsul imun umoral pare a nu avea semnificaţie nici în diagnostic şi nici în ceea ce priveşte protecţia faţă de boală.

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. În general, gastroenterita produsă de ECET are o răspândire universală, fiind mai frecvent înregistrată în Asia, America Latină, Africa (28). Procesul epidemiologic al infecţiei ia aspect de *endemicitate* pentru ţările în curs de dezvoltare, cu posibile izbucniri *epidemice* familiale sau de colectivitate, care afectează vârsta tânără. Se estimează că, anual, sunt determinate 500 milioane de cazuri cu BDA produse de ECET, cu aproximativ 750.000 de decese. „Diareea călătorilor", remarcată la persoanele adulte indemne care s-au deplasat în zone endemice de boală, are evoluţie *epidemică*, aproximându-se intervenţia ECET în 40-70% din aceste izbucniri (59). Asemenea epidemii produse de *E. coli* O6:H16, O27:H20, O159:H34, O248:H28 au fost remarcate în SUA, Canada, Japonia, Anglia, Danemarca, Olanda, Suedia (34).

Semne clinice de recunoaştere

Escherichia coli enterotoxigen (ECET) posedă o enterotoxină *termolabilă* (TL), toxină înrudită biologic şi imunologic cu toxina vibrionului holerei, imunogenă, genele care contribuie la producerea ei fiind purtate de un plasmid transferabil şi o enterotoxină *termostabilă* (TS), neimunogenă, rezistentă la căldură, codificată de gene purtate de transpozoni. *Incubaţia* este, în medie, de 25 de ore, numai 10-12 ore, când tulpinile posedă numai una din endotoxine, şi 24-70 de ore pentru cele TL şi TS pozitive. *Debutul* este brusc, manifestat prin scaune apoase, vărsături, crampe abdominale, ascensiuni termice moderate, greţuri, stare de rău (12). Evoluţia clinică este favorabilă la adulţi, la care manifestările clinice se autolimitează în 3-5 zile; în schimb, la copii aceasta poate fi gravă, conducând la deces.

Procesul epidemiologic al infecţiei cu *Escherichia coli* enteroinvaziv

Sursa de agent patogen este reprezentată de *bolnavi* care sunt contagioşi pe durata bolii, eliminarea făcându-se prin materiile fecale. Starea de *purtător sănătos* nu a fost documentată.

Modurile şi căile de transmitere. Este posibilă transmiterea prin *modul direct* persoană-persoană, însă prevalează *modul indirect*, prin intermediul alimentelor şi apei contaminate. Pentru inducerea bolii este nevoie de o încărcătură bacteriană mai mare decât în cazul infecţiilor produse de alte tipuri de *E. coli*, în consecinţă şi transmisibilitatea ECEI este mai limitată.

Receptivitatea este generală, mai mare însă la copii în primii ani de viaţă.

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Procesul epidemiologic se manifestă *sporadic*, sporadicitate eventual aparentă, deoarece o parte din cazuri pot fi etichetate clinic ca dizenterie. Frecvenţa diareei cu ECEI este mult mai mică decât a celei produse de alte categorii de *E. coli* şi datorită circulaţiei mai reduse a germenului, reprezentând doar 2-5% din totalul cazurilor de diaree în ţările slab dezvoltate. Afecţiunea este rară în ţările industrializate (70). ECEI intervine şi în inducerea „diareei călătorilor" sub forma unor izbucniri *epidemice*.

Semne clinice de recunoaştere

Tulpinile de ECEI produc un sindrom diareic dizenteriform, mecanismul de patogenitate fiind asemănător cu cel produs de *Shigella*, constând în invadarea şi degenerescenţa epiteliului mucoasei colonului. Virulenţa acestor tulpini se apreciază prin testul Sereny şi al ansei izolate. Invazivitatea este documentată de dezvoltarea intracelulară a bacteriei în urma inoculării culturilor celulare HeLa sau Hep-2, respectiv prin detectarea genelor de invazivitate pentru care se apelează la sonde ADN sau la hibridarea ADN (51). *Perioada de incubaţie* este de 10-16 ore, *debutul* este brusc, cu dureri abdominale intense, însoţite de stare de rău, scaune diareice iniţial apoase, apoi sangvinolente, din cauza leziunilor ulcerative ale mucoasei colonului. Diareea sangvinolentă se însoţeşte de febră, frisoane, cefalee, mialgii.

Procesul epidemiologic al infecţiei cu *Escherichia coli* enteroagregativ

Sursa de germeni recunoscută este reprezentată de copiii bolnavi cu diaree, care sunt contagioşi prin materiile fecale.

Transmiterea se face *indirect*, alimentaţia sugarilor şi a copiilor mici având contribuţia determinantă.

Receptivitatea este maximă la sugari şi copiii din primii doi ani de viaţă. Boala se manifestă *sporadic*, dar mai ales *endemic* în ţările subdezvoltate economic, sub forma diareei persistente (ECEA) sau a diareei acute şi/sau persistente (ECAD) (53, 59).

Semne clinice de recunoaştere

Nici mecanismele, nici armele de agresivitate ale tulpinilor de ECEA şi ECAD incriminate în producerea diareei nu sunt pe deplin cunoscute. Ambele tipuri de *E. coli* posedă capacitatea de aderenţă agregativă pe enterocit, ultimele o aderenţă difuză, fapt demonstrat pe culturi de celule HEp-2 (72). Genele care controlează acest fenomen sunt localizate în plasmid (ECEA) (53, 70) sau bacteriofagi, aderenţa realizându-se fimbrial (53, 70). ECEA produce şi enterotoxină TS (60). *Incubaţia* bolii este de maximum 48 ore, după care apare diareea, fără particularităţi distincte ale scaunului, putând îmbrăca un caracter persistent, fenomen care nu a putut fi explicat de studiile efectuate pe voluntari. Administrarea de tulpini ECAD la voluntari s-a soldat cu eşec (59, 60).

Procesul epidemiologic al infecţiei cu *Escherichia coli* enterohemoragic

Infecţia cu ECEH este o afecţiune de dată mai recentă, cu răspândire relativ largă, cu consecinţe medicale şi sociale, dar cu multe necunoscute

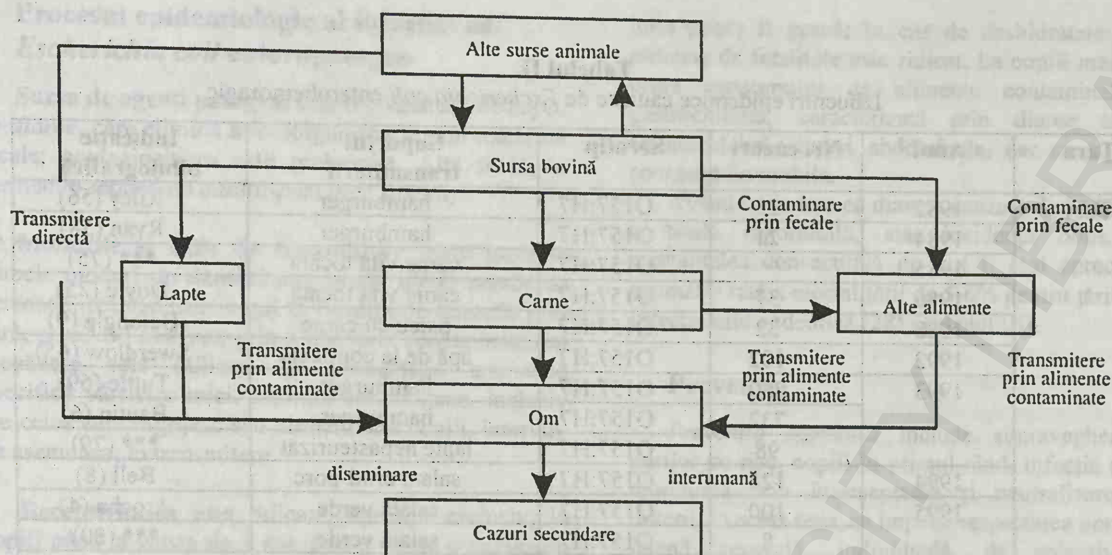


Fig. 1. *Sursa şi modul de transmitere a E. coli O157: H7 (după Amstrong – 3)*

(mecanismele patogenetice, frecvenţa bolii, prevenţia specifică). În afara serotipului O157:H7, cel mai reprezentativ din acest grup, mai fac parte serotipurile O111:H-; O26:H11; O113:H21; O121:H19; O134:H.

Sursa de agent patogen este de origine animală şi umană. *Animalele bolnave* sau *purtătoare asimptomatice* sunt principala sursă. Sunt implicate mai ales bovideele (viţei sugari, vaci în lactaţie) şi galinaceele, germenul a fost izolat însă şi de la oi, capre, cai, câini. *Omul bolnav* şi *purtătorii* pot constitui, de asemenea, surse de germeni. Eliminarea de la bolnav se face prin materiile fecale, pe durata a 3 săptămâni, la copiii sub 4 ani, şi în medie 7 zile, la copiii mai mari şi adulţi. Contagiozitatea se extinde pe o perioadă de până la 20 zile, eventual mai mult la persoanele cu SHU (16, 17).

Modurile şi căile de transmitere. *Modul direct* de transmitere (persoană-persoană) este semnalat între copiii din unităţi de îngrijire sau la cei instituţionalizaţi şi prin contactul cu animalele bolnave (9, 54). *Modul indirect* realizează transmiterea prin carnea de vită netratată termic (în aproape 70% din cazuri), laptele crud, preparatele din lapte nepasteurizat, brânza proaspătă, vegetale (salată, ridichi de lună) cultivate pe solul fertilizat cu îngrăşăminte naturale, fructe (mere), apa de băut sau apa de îmbăiere contaminate (3, 4, 8, 11, 43, 48, 64, 65, 71). Rezistenţa *E. coli* O157:H7 la desicaţie şi la temperaturi joase facilitează acest mod de transmitere. De asemenea, este posibilă şi transmiterea *E. coli* O157:H7 accidental, în condiţii de laborator.

Receptivitatea este mai ridicată la copiii de vârstă mică, la vârstnici, gravide, gazde compromise imunologic, malnutriţi. Aclorhidria gastrică pare a fi, la rândul lor, un factor de risc (Fig. 1). Natura imunităţii postinfecţie nu este elucidată complet.

Factorii dinamizatori-favorizanţi ai procesului epidemiologic sunt naturali (anotimpul cald) şi economico-sociali (condiţii igienice precare, obiceiuri alimentare, deficienţe educaţionale).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic pot fi *sporadice* şi sub formă de *izbucniri epidemice* legate de consumuri colective de alimente contaminate. Evoluţia *sporadică* a infecţiei ECEH a fost iniţial menţionată în Japonia, începând cu anul 1979. Numărul de cazuri raportate a crescut semnificativ după 1990, atingând punctul culminant în 1991 (66). Manifestarea *epidemică* predomină; izbucnirile epidemice au fost semnalate în familii, unităţi de alimentaţie publică, de copii (creşe, grădiniţe, şcoli), în caz de campări colective şi la turişti. Atât numărul persoanelor implicate în izbucniri epidemice, cât şi frecvenţa acestora sunt mari şi cresc continuu, fiind semnalate în numeroase ţări (Tabelul II).

Pe parcursul a 14 ani (1982-1997), în SUA, au fost raportate 117 izbucniri epidemice, totalizând 4.750 cazuri (13, 49); în Anglia, pentru perioada 1992-1994, numărul epidemiilor a crescut de 2,5 ori faţă de 1989-1991; în Japonia, într-un singur an (1996), s-au înregistrat 16 izbucniri epidemice, cu aproximativ 9.450 de cazuri (46, 67, 74).

Semne clinice de recunoaştere

E. coli enterohemoragic se caracterizează prin abilitatea de a produce cantităţi mari de toxină *Vero* (denumire care derivă de la culturile de celule VERO utilizate pentru a demonstra acţiunea sa citotoxică), tipul 1 de verotoxină este asemănător cu toxina produsă de *Shigella dysenteriae* 1, tipul 2 este considerat un factor predictiv pentru apariţia SHU (22). Doza infectantă este mică (100-1.000 microorganisme), perioada de *incubaţie* este de 48 ore (2-4 zile), iar în *perioada de stare* boala se poate prezenta sub trei aspecte (44, 71, 80): *enterocolita/colita hemoragică*, clinic caracterizată prin diaree puternic hemoragică, crampe abdominale, tenesme, vomismente, febră moderată; *sindromul hemolitic-uremic*, care apare aproximativ la 7% din persoanele infectate, debutând cu diaree hemoragică, trombocitopenie, fenomene nervoase, tulburări renale ce pot conduce spre insuficienţă renală acută şi *purpura trombocitopenică trombolitică* având manifestări clinice asemănătoare cu SHU; fenomenele nervoase sunt însă mai frecvente şi mai marcate. Între 3 şi 5% din pacienţii

Tabelul II

Izbucniri epidemice cauzate de *Escherichia coli* enterohemoragic

Țara	Anul	Nr. cazuri	Serotip	Suportul transmiterii	Indicație bibliografică
SUA	1982	26	O157:H7	hamburger	Riley (56)
	1984	21	O157:H7	hamburger	Ryan (58)
	1985		O157:H7	carne vită tocată	*** (75)
	1986	37	O157:H7	carne vită tocată	Doyle (25)
	1988	32	O157:H7	pateu cu carne	Belongla (9)
	1992	102	O157:H7	apă de la conductă	Swerdlow (65)
	1993	230	O157:H7	hamburger	Tuttle (69)
		732	O157:H7	hamburger	Bautin (6)
		98	O157:H7	lapte nepasteurizat	*** (79)
	1994	128	O157:H7	salam crud-porc	Bell (8)
	1995	100	O157:H7	salată verde	Arocha (4)
		8	O157:H7	salată verde	*** (80)
		13	O157:H7	salată verde	*** (80)
	1996-1997	91	O157:H7	salată verde	*** (80)
Japonia	1984-1994	1664	O145:H- O111:H- O157:H- O157:H7	carne vită vegetale	Takeda (66)
	1993	124	O157:H7	apă de la conductă	Mermin (48)
	1996	8432	O157:H7	ridichi de lună	Takeda (66)
Canada	1984	104	O157:H7	hamburger	Hockin cit Takeda (66)
	1985	50	O157:H7	sandwich refrigerat	Kohli cit. Takeda (66)
	1986	87	O157:H7	lapte nepasteurizaat	Guest (35)
	1996	10	O157:H7	cidru	*** (81)
Australia	1995	24	O111:H-	cârnați	Takeda (66)
Scoția	1996	300	O157:H7	carne vită	Cowden (20)
Anglia	1991	49	O157:H7	iaurt, lapte crud	Vernozy (71)
Germania	1992		O157:H7	nealimentar	Sack (59)
Italia	1991-1992	826	O111:H-	nealimentar	Caprioli(17) Ryan (58)
	1993	32	O158 O86 O111	nealimentar	Tozzi cit Takeda (66)
Franța	1992	10	O157:H7	brânză proaspătă	Vernozy (71)

cu SHU mor în faza acută a bolii prin insuficiență renală (mai ales copiii), 35% din pacienți dezvoltă leziuni renale cronice, complicații (neurologice, cardiovasculare) şi sechele majore (Fig. 2).

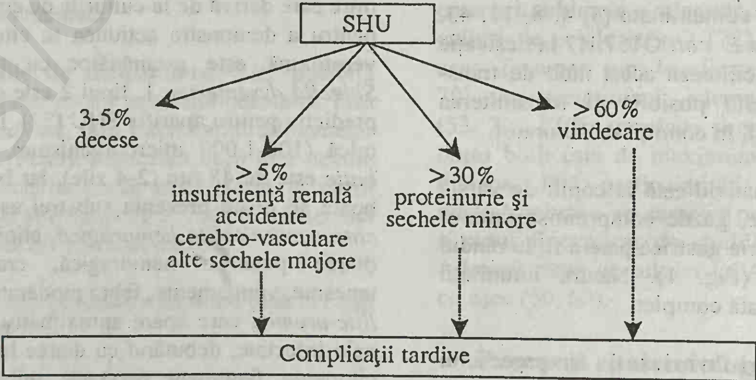


Fig. 2. *Istoria naturală a sindromului hemolitic-uremic (după Mead – 47)*

Procesul epidemiologic al infecției cu *Escherichia coli* enteropatogen

Sursa de agenți patogeni este reprezentată de *copiii cu diaree*, care elimină microorganismele prin materiile fecale; contagiozitatea este prelungită. Altă sursă de germeni o reprezintă *adulții-purtători sănătoși*.

Modurile și căile de transmitere. Sunt posibile ambele moduri de transmitere, *modul direct* persoană-persoană, realizat între copii în condiții de sanitație precară, și *modul indirect*, prin alimentele contaminate, cu precădere cele utilizate în alimentația artificială specifică vârstelor mici. Mâinile contaminate, inclusiv ale celor care îngrijesc sau alimentează copiii, intervin, de asemenea, în transmitere.

Receptivitatea este ridicată, aproape exclusiv, la copiii până la vârsta de 3 ani, fără a exista o explicație satisfăcătoare pentru acest fenomen. Epuizarea receptivității cu vârsta, contactele repetate cu acești germeni, infecțiile inaparente fac ca diareea cu ECEP să fie rară la adulți, fiind în schimb frecventă starea de purtător sănătos (59).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Cazurile *sporadice* pot apărea accidental, dar infecția cu ECEP are mai ales o manifestare *endemică*, în țări subdezvoltate din Asia, Africa și America de Sud (21, 28, 59). Izbucnirile *epidemice* sunt, mai ales, de tip nosocomial, apar în secții de nou-născuți, distrofici, prematuri. Epidemiile prin apă sau alimente contaminate au fost semnalate până în anii '70; actualmente cele prin apă sunt foarte rare, iar cele prin alimente au caracter limitat. Sezonalitatea estivală este un atribut recunoscut al acestor infecții.

Factorii favorizanți țin de nivelul scăzut de igienă personală, mâna jucând un rol important, de igiena comportamentală și ambientală din familii, unități spitalicești.

Semne clinice de recunoaștere

E. coli enteropatogen (ECEP) nu elaborează toxine, nu are proprietăți invazive, acțiunea patogenă datorându-se distrucției realizate la nivelul microvilozităților intestinului subțire prin mecanism de „aderență-ștergere" (aderare, colonizare, distrucție) (59). Pentru inițierea infecției este nevoie de o doză infectivă mare. Perioada de *incubație* este în medie de 35 de ore. *Debutul* este brusc, cu scaune apoase, cu mucus, vomismente, crampe abdominale, febră și deshidratare. Evoluția poate fi gravă; în caz de deshidratare marcată, indicele de fatalitate este ridicat. La copiii mai mari, în urma consumului de alimente contaminate apare gastroenterita, caracterizată prin diaree abundentă apoasă, febră, dureri abdominale, dar cu o rezoluție spontană favorabilă.

Având în vedere că diareea cauzată de ECEP nu este o boală raportabilă, atât incidența bolii, cât și mortalitatea consecutivă nu pot fi real apreciate. S-a estimat o rată a mortalității de 5-6% pentru țările în care infecția este endemică (28) (Tabelul III).

Prevenția

Prevenția generală include supravegherea grupurilor cu risc, copiii în primul rând, infecția putând fi diminuată prin interceptarea și neutralizarea transmiterii. În acest sens, se impune respectarea normelor de igienă generală, individuală, de colectivitate și alimentară (31, 77, 78): manevre corecte de spălare a mâinilor; decontaminarea unităților de copii; controlul bacteriologic al personalului de deservire din unitățile spitalicești și de alimentație publică; încurajarea alimentației naturale și prepararea, în condiții de asepsie, a alimentelor utilizate în alimentația artificială a copilului mic; evitarea contaminării alimentelor în toate fazele de prelucrare, cu respectarea tehnologiilor de preparare (pasteurizare sau preparare termică corespunzătoare); igienizarea unităților producătoare sau livratoare de bunuri alimentare; decontaminarea apei din bazinele de înot sau din cele folosite pentru proceduri fizioterapice.

Educația pentru sănătate este un mijloc important pentru prevenția infecțiilor cu *E. coli*, cu adresabilitate diferențiată pentru producători-manipulatori de alimente, supraveghetori, educatori sau personal de îngrijire din unitățile medicale pediatrice, mame, personalul sectorului veterinar, voiajorii care vor efectua deplasări în zone endemice. Programele de educație pentru sănătate trebuie să facă cunoscuți factorii de risc implicați în inducerea infecției colibacilare: nerespectarea condițiilor de igienă individuală, colectivă și instituțională; existența purtătorilor de germeni în colectivități; consumul de alimente de origine animală nepreparate sau incorect preparate termic; consumul de alimente vegetale incorect spălate; pericolul de a veni în contact sau a consuma carne provenită de la animale bolnave.

Prevenția specială cu antibiotice la contacți, respectiv la potențialii receptivi, reprezentați de voiajori, nu este recomandată. La fel, există doar teoretic

Tabelul III
Caracteristici epidemiologice ale infecțiilor cauzate de *Escherichia coli* (după Sack – 59)

Grupa	Mărimea inoculului	Evoluție sporadică	Izbucniri epidemice			
			nosocomiale (unități-copii)	alimente contaminate	apă contaminată	„la turiști"
ECEP	10^8-10^{10}	frecventă	posibile	nu	nu	nu
ECET	10^8-10^{10}	frecventă	rare	nu	da	da
ECEI	10^8-10^{10}	neobișnuită	nu	da	nu	posibile
ECEH	$\leq 10^3$	neobișnuită	nu	da	rare	nu

posibilitatea de a influenţa pozitiv receptivitatea prin utilizarea unor inhibitori (de tip lecitin-like) ai aderării tulpinilor bacteriene la epiteliul intestinal.

Prevenţia specifică. Deşi antigenul K şi fracţiunea termolabilă a toxinei sunt imunogene, un vaccin cu eficienţă dovedită, plecând de la aceşti imunogeni sau de la tulpini de *E. coli* vii atenuate, nu şi-a găsit aplicabilitate largă, toate rămânând deocamdată în stadiul de vaccinuri experimentale. Speranţe sunt legate de obţinerea unui vaccin multifimbrial care, cel puţin pentru zonele endemice, ar putea induce imunitate protectivă (53). Dezideratul major al unui vaccin eficient este inducerea unei imunităţi antitoxice şi a unei rezistenţe faţă de fenomenul de colonizare.

În acest sens s-au experimentat sau sunt în curs de experimentare vaccinuri: corpusculare cu agenţi omorâţi; preparate din subunităţi de toxină termolabilă; cu antifactor de colonizare ECEH; anatoxina ECET; cu tulpini vii atenuate; preparate din fimbrii purificate; preparate din peptide sintetice; din mixturi antigenice (ECET omorât + factori de colonizare + subunităţi ale toxinei termolabile sau *V. cholerae* omorât + subunităţi ale toxinei v. holerei); preparate din tulpini vii atenuate de *Salmonella* purtătoare de antigene ECET şi preparate din subunităţi B ale toxinei v. holerei.

Strategia pentru obţinerea unui vaccin care să inducă protecţie faţă de infecţia cu ECEH constă în identificarea şi înlocuirea aminoacizilor responsabili de activitatea toxinei Shiga de N-glicolizare ARN, cu gene mutante, care produc variante non-toxice de verotoxină. Ar fi posibil ca asemenea tulpini administrate la animale sau la om să stimuleze imunitatea locală la nivelul mucoasei intestinale, asigurând protecţia faţă de infecţia cu *E. coli* O157:H7.

Combaterea

Precizarea corectă a factorilor structurali ai procesului epidemiologic în colibaciloză este posibilă printr-o *anchetă epidemiologică* bine condusă. *Depistarea* rapidă, cu internarea cazurilor în funcţie de gravitatea bolii şi tratamentul adecvat sunt măsuri de primă urgenţă mai ales în focarele epidemice şi cu prioritate la copii. Investigaţiile bacteriologice în focar au scopul de a depista sursele de agenţi patogeni, precum şi căile de transmitere. În acest scop, se va realiza izolarea selectivă şi identificarea *E. coli* din produsele patologice ale bolnavilor, din alimente, apa de băut şi de la contacţii cu bolnavii.

În focarul epidemic, poate fi realizată prin demonstrarea enteropatogenităţii tulpinilor de *E. coli*, folosind modelul animal (testul ansei ligaturate a ileonului de iepure, inocularea la şoareci sugari); stabilirea efectului citotoxic pe culturi celulare, dozarea imunoenzimatică sau radioimună a enterotoxinelor, tiparea fagică, detectarea genelor de invazivitate sunt tehnici prin care se poate stabili diagnosticul, relaţia dintre cazurile de boală şi sursele prin căile de transmitere a *E. coli*. Infecţia produsă de *E. coli* nu este o boală cu declarare obligatorie, excepţie făcând enterocolita hemoragică provocată de tulpina *E. coli* O157:H7, pentru care declararea a fost introdusă în unele ţări. Supravegherea contacţilor cazului index permite depistarea purtătorilor sănătoşi. Sunt importante, de asemenea, investigaţiile bacteriologice în sectorul veterinar pentru a depista şi neutraliza sursele printre animale. Pentru întreruperea transmiterii se vor institui măsuri de decontaminare şi excluderea din consum a alimentelor dovedite a fi contaminate.

Bibliografie

1. Alam D.S., Marks G.C., Baqui A.H. *et al.*: Association between clinical type of diarrhoe and growth of children under 5 year in rural Bangladesh; *Int. J. Epidemiol*, 2000, 29, 916-921.
2. Allerberger F., Solder B., Caprioli A. *et al.*: Enterohemorrhagic *E. coli* and hemolytic uremic syndrome; *Wien Klin Wochenschr.*, 1997, 109, 669-677.
3. Amstrong G.L., Hollingsworth J., Morris J.G.: Emerging foodborne pathogens: *Escherichia coli* O157:H7 as a model of entry of a new pathogen into the food supply of the developed world; *Epidemiol. Rev.*, 1996, 18, 29-51.
4. Arocha M.M.: Lettuce associated with outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection; *Newslettler*, 1995, 46/47, 3.
5. Bannister B.A.: *Infectious Diseases*; Bannister B.A., Begg N.T., Gillespie S.H. (coord.), ediţia a II-a, Blackwell Science Ltd., Londra, 2000, 175-182 .
6. Bautin L., Geier D., Steinruck H. *et al.*: Prevalence and some proprieties of verotoxin-producing *E. coli* in some species of healthy domestic animals; *J. Clin. Microbiol.*, 1993, 31, 2483-2488.
7. Bărzoi D., Meica S., Neguţ M.: *Toxiinfecţii alimentare*; Ed. Diacon Coresi, Bucureşti, 1999, 311-380.
8. Bell B.P., Goldoft M, Griffin P. M. *et al.*: A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers; The Washington experience, *JAMA*, 1994, 272, 1349-1353.
9. Belongia E.A., Osterholm M.T., Soler T.J.: Transmission of *Escherichia coli* O157:H7 infection in Minnesota child day-care facilites; *JAMA*, 1993, 269, 883-888.
10. Belongia E.A.: An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 colitis associated with consumption of precooked meat patties; *J. Infect. Dis.*, 1991, 164, 338-343.
11. Besser R.E., Lett S.M., Weber J.T. *et al.*: An outbreak of diarrhea and hemolytic uremic syndrome from *Escherichia coli* O157:H7 in fresh-pressed apple cider; *JAMA*, 1993, 269, 2217-2223.
12. Bocşan I.S.: *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*; Ed. Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 1999, 251-257.
13. Boyce T.G., Swerdow D.L., Griffin P.M.: Current concepts: *Escherichia coli* O157:H7 and the haemolytic-uremic syndrome; *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 364-368.
14. Bryant H.E., Athar M.A., Pai C.H.: Risk factors of *Escherichia coli* O157:H7 infection in urban community; *J. Infect. Dis.*, 1989, 160, 858-962.

15. Buiuc D.: Procesul infecţios. Factori de patogenitate ai bacteriilor; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1994, 39, 205-215.
16. Bumens A.P., Zbinden R., Kaempf L. *et al.*: A case laboratory infection with *Escherichia coli* O157:H7; *Zentralbl Bakteriol.*, 1993, 279, 512-519.
17. Carrioli A., Rosmini F., Resti C. *et al.*: Community wide outbreak of hemolytic-uremic syndrome associated with non-O157 verocytotoxin-producing *Escherichia coli*; *J. Infect. Dis.*, 1994, 169, 208-211.
18. Carrioly A., Luzzi I., Rosmini F. *et al.*: Community outbreak of hemolytic uremics syndrome attributable to *E .coli* O111:NM – South Australia 1995; *MMWR*, 1995, 44, 550-551.
19. Clifton-Hadley F.A.: Detection and diagnosis of *Escherichia coli* O157 and other verocytotoxigenic *E.coli* in animal faeces; *Rev. Med. Microbiol.*, 2000, 11, 47-58.
20. Cowden J.M.: Scottish outbreak of *Escherichia coli* O157, November-December 1996; *Eurosurveillance*, 1997, 2, 1-2.
21. Donneberg M.S., Keper J.B.: Enteropathogenic *Escherichia coli*; *Infect. Immun*, 1992, 60, 3953-3961.
22. Donohue-Rolfe A., Kondova I., Oswald S. *et al.*: *Escherichia coli* O157:H7 strains that express Shiga toxin (Stx2) alone are more neurothopic for gnotobiotic piglets than are isotypes producing only Stx1 or both Stx1 and Stx2; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 1825-1829.
23. Dom C.R.: Review of foodborne outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection in the western United States; *JAMA*, 1993, 203, 1583-1587.
24. Doyle M.P.: Pathogenic *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica* and *Vibrio parahaemoliticus*; *Lancet*, 1990, 336, 1111-1115.
25. Doyle M.P., Padhye V.V.: *Escherichia coli*. În: *Foodborne bacterial patogens*; Marcel Dekker Inc., New York, 1998, 235-281.
26. Du Pont H.L., Formal S.B., Hornick R.B. *et al.*: Pathogenesis of *Escherichia coli* diarrhea; *N. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 1-9.
27. Du Pont H.L., Orlate J., Evans D.G. *et al.*: Comparative susceptibility of Latin American and United States students to enteric pathogens; *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 1520-1521.
28. Du Pont H.L.: *Escherichia coli*. Diarrhea. În: *Bacterial infections of humans: Epidemiology and control*; Evans A.S., Brachman P. (coord.); Plenum Medical Book Co., New York, 1998, 224-239.
29. Ganevici C.N., Gaicu D., Tatu M. *et al.*: Studiul incidenţei tulpinilor de *E. coli* enteroaderente (EAEC) în producerea bolii diareice; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1992, 37; 53-57
30. Giles C., Sangster G., Smith J.: Epidemic gastro-enteritis of infants in Aberdeen during 1947; *Arch. Dis. Child.*, 1949, 24, 45-53.
31. Gorter A.C., Sandiford P., Pauw J. *et al.*: Hygiene behavior in rural Nicaragua in relation to diarrhea; *Int. J. Epidemiol.*, 1998, 27, 1090-1100.
32. Griffin P.M., Tauxe R.V.: The epidemiology of infection caused by *E.coli* O157:H7, other enterohemorrhagic *E. coli* and the associated hemolytic uremic syndrome; *Epidemiol. Rev.*, 1991, 13, 60-68.
33. Griffin P.M.: Symposium on new and emerging pathogens: *E. coli* O157:H7 beyond the burger; *The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Francisco, 1995.
34. Grimm L.M.: Molecular epidemiology of a fast-food restaurant – associated outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 in Washinghton State; *J. Clin. Microbiol.*, 1995, 33, 2155-2158.
35. Guest R.: Four die in food poisoning outbreak; *B.M.J.*, 1996, 313, 187.
36. Gunzer F.: Molecular detection of sorbitol-fermenting Escherichia coli O157 from patients with HUS; *J. Clin. Microbiol.*, 1992, 30, 1807-1810.
37. Ivan A., Trifan E.M., Azoicăi D. *et al.*: Evaluări epidemiologice asupra BDA în municipiul Iaşi (1985-1994); *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1995, 40, 203-205
38. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*; Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 190-192.
39. Jiang Z.D., Mathewson J.J., Ericsson C.D. *et al.*: Characterization of enterotoxigenic *Escherichia coli* strains in patients with travelers diarrhea acquired in Guadalajara, Mexico, 1992-1997; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 779-782.
40. Johnson J.R., Stell A.L.: Extended virulence genotypes of *Escherichia coli* strains from patients with urosepsis in relation to phylogeny and host compromise; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 261-272.
41. Kaftireva L., Shipulin G., Sorokina M. *et al.*: Biological and genetic proprieties of *E. coli* O157 firstly isolated in North-Westhern region of Russia; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6, 42 (abstract).
42. Karker H.L.: Germany fears more death from *Escherichia coli* outbreak; *B.M.J.*, 1996, 312, 1500.
43. Keene W.E., McAnulty J.M., Hoesly F.C. *et al.*: A swimming-associated outbreak of hemorrhagic colitis caused by *Escherichia coli* O157:H7 and *Shigella sonnei*; *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331, 579-586.
44. Kurkdjian P.M., Binger E.: *Escherichia coli* O157: H7 un agent pathogène émergent; *Press.Méd.*, 1999, 28, 2067-2074.
45. Mac Donald K.L., O'Leary M.J., Cohen M.J. *et al.*: *Escherichia coli* O157:H7, an emerging gastrointestinal pathogen. Results of a one year, perspective, population-based study; *JAMA*, 1998, 259, 3567-3578.
46. Michino H., Araki K., Minami S. *et al.*: Masive outbreak of *E.coli* O157:H7 infection in school children in Sakai City, Japan associated with consumption of white radish sprouts; *Am. J. Epidemiol.*, 1999, 150, 787-796
47. Mead P.S., Griffin P.M.: *Escherichia coli* O157:H7; *Lancet*, 1998, 352, 1207-1212.
48. Mermin J.H., Griffin P.M.: Public Health in crisis: outbreaks of *E. coli* O157:H7 infection in Japan; *Am. J. Epidemiol.*, 1999, 150, 797-803.
49. Mihalache D, Azoicăi D: *Patologia infecţioasă mereu în actualitate*; Ed. Gh. Asachi, Iaşi, 2000, 106-135.

50. Milon D.: Mécanismes moléculaires de pathogénicité des *Escherichia coli* inducteurs de diarhées chez l'homme et l'animal; *Rev. Méd. Vét.*, 1993, 144, 857-878.
51. Neguţ M.: Identificarea genului *Escherichia-Shigella*. În: *Tratat de Microbiologie Clinică*; sub red.: Buiuc D., Neguţ M.; Ed. Medicală Bucureşti, 1999, 712-726.
52. O'Brien A.D., Holmes R.K.: Shiga and Shiga like toxine; *Microbiol. Rev.*, 1987, 51, 206-210.
53. Okeke I.M., Lamikarna A., Czeczulin J. *et al.*: Eterogeneous virulence of enteroaggregative *Escherichia coli* strains isolated from children in Southwest Nigeria; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 252-260
54. Pavia A.T., Nicholas C.R., Green D.P. *et al.*: Hemolytic uremic syndrome during an outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections in institutions for mentally retarded persons: clinical and epidemiologic observations; *J. Pediatr.*, 1990, 116, 544-550.
55. Pickering L.K., Evans D.J., Munoz O. *et al.*: Prospective study of enteropathogens in children with diarrhea in Huston and Mexico; *J. Pediatr.*, 1988, 103, 383-388.
56. Riley L.W., Remis R.S., Helgerson S.D.: Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype; *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 681-685.
57. Rivas M., Balbi L., Miliwebsky E.S. *et al.*: Sindrome uremico hemolitico en ninos de Mendoza, Argentina, asociacion con la infeccion por *E. coli* productor de toxina Shiga; *Medicina*, 1998, 58, 1-7.
58. Ryan C.A.: *Escherichia coli* O157:H7 diarrhea in a nursing home clinical, epidemiological and pathological findings; *J. Infect. Dis.*, 1986, 154, 631-638.
59. Sack R.B.: *Escherichia coli* infection. În: *Infection diseases*; Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), Saunders Co, Philadelphia , 1998, 712-727.
60. Savanino S.J.: Diarrhoeal disease. Current concepts and future challenges. Enteroadherent *Escherichia coli*, a eterogenous group of *E. coli* implicated as diarrhoeal pathogens; *Trop. Med. Hyg.*, 1993, 87, suppl. 3, 49.
61. Savarino S.J., Hall E.R., Bassily S. *et al.*: Oral inactivated whole cell enterotoxigenic *Escherichia coli* plus cholera toxin B subunit vaccine: results of the initial evaluation in children; *J. Infect. Dis.*, 1999, 179, 107-114.
62. Sharp J.C., Coia J.E., Reilly W.J.: *Escherichia coli* O157:H7 infections in Scotland; *J. Med. Microbiol.*, 1994, 40, 3-9.
63. Smith M.H., Newell K.W., Sulianti J.: Epidemiology of enteropathogenic *Escherichia coli* infection in nonhospitalized children; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1965, 5, 77-83.
64. Smith H.A.: Examination of retail chicken and sausages in Britain for verocytotoxin-producing *Escherichia coli*; *Appl. Environ. Microbiol.*, 1991, 57, 2091-2093.
65. Swerdlou D.L., Woodruff B.A., Brady R.C. *et al.*: A waterborne outbreak in Missouri of *Escherichia coli* O157:H7 associated with bloody diarrhea and death; *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, 812-820.
66. Takeda Y.: Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*; *World Health Statistic Quarterly*, 1997, 50, 74-80.
67. Thomas A., Cheasty T., Frost J.A. *et al.*: Vero-cytotoxin producing *Escherichia coli* particularly serogroup O157 associated with human infections in England and Wales: 1992-1994; *Epidemiol. Infect.*, 1996, 117, 1-10.
68. Taylor J., Powell B.W., Wright J.: Infantile diarrhea and vomiting. A clinical and bacteriological investigation; *B.M.J.*, 1949, 2, 117-125.
69. Tuttle J., Gomez T.: EPI-AID trip report: Multistate outbreak of *E. coli* O157:H7 infection EPI-AID trip report: GA-Center for Disease Control and Presention, 1993.
70. Trabulsi L.R., Toledo M.R.: *Escherichia coli* serogoup O115 isolated from patients with enterocolitis; *Rev. Inst. Med. Trop.*, Sao Paolo, 1969, 11, 358-362.
71. Vernozy-Rozand C., Ray-Gueniot S.: *Escherichia coli* O157:H7: Etude clinique, pathogénetique, épidémiologique et prévention des accidents alimentaires; *Rev. Méd. Vét.*, 1997, 148, 89-98.
72. Vial P.A., Robinson R., Lior H. *et al.*: Characterization of enteroadherent-aggregative *Escherichia coli* a putative agent of diarrheal disease; *J. Infect. Dis.*, 1988, 158, 70-81.
73. Vila J., Vargas M., Henderson I.R. *et al.*: Enteroaggregative *Escherichia coli* virulence factors in traveler's diarrhea strains; *J. Infect. Dis.*, 2000, 182, 1780-1783
74. Wong C.S., Jelacic S.B., Habeeb R.L. *et al.*: The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections; *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 1930-1936.
75. *** Foodborne outbreak of gastroenteritis caused by *E. coli* O157:H7 – North Dakota 1990; *MMWR*, 1991, 40, 265-267
76. *** *WHO Regarding on diarrhea*, Geneva; 1992, 1-28.
77. *** *WHO Programme for control of diarrheal disease*; 1993, 1-26 (II).
78. *** *WHO Prevention of diarrhea*; Geneva, 1993, 1-50 (I).
79. *** *Escherichia coli* O157:H7 outbreak traced to row milk; *Commun. Dis. Summ.*, 1993, 43, 1-15
80. *** American Gastroenterological Association – Consensus Conference Statement: *Escherichia coli* O157:H7 infections – an emerging national health crisis; *Gastroenterology*, 1995, 108, 1923-1934.
81. *** An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection associated with unpasteurized non-comercial, custom pressed apple cider – Ontario 1998; *C.C.D.R.*, 1999, 25-33, 113-120.

Infecții cu *Klebsiella*

Monica Sabău

Date generale

Genul *Klebsiella* include o grupare de enterobacterii condiționat patogene alcătuită din șase specii: *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ornithinolytica*, *K. planticola*, *K. ozenae* și *K. rhinoscleromatis*, care sunt larg răspândite în sol și apă, populând însă cu precădere intestinul omului și animalelor, precum și căile respiratorii umane (3, 12).

K. pneumoniae a fost izolată, în 1883, de către Friedländer, de la pacienți decedați cu pneumonie, fiind denumit inițial *Pseudobacilul Friedländer*. *K. rhinoscleromatis* (*B. capsulatum*) a fost semnalată ca agent al rinoscleromului în 1882, de către Von Trisch. În anul 1938, Abel descrie *K. ozenae* (*B. mucosus ozenae*) de la cazuri cu ozenă și boli pulmonare cronice. *K. planticola* a fost semnalată doar ocazional în patologia umană.

Deficitele apărării antiinfecțioase și instalarea rapidă a rezistenței la antibiotice fac din germenii genului *Klebsiella* un participant important în structura etiologică a infecțiilor nosocomiale. Pneumoniile nosocomiale cu *Klebsiella* spp. apar în urma colonizării orofaringiene în caz de intubare, traheostomie, ventilație asistată, persoane cu imunosupresie, boli cronice pulmonare, obezitate. Fumatul și alcoolismul sunt importanți factori predispozanți. Infecțiile urinare nosocomiale sunt secundare colonizărilor în timpul inserției cateterului prin nerespectarea condițiilor de asepsie și antisepsie sau apar prin colonizare endogenă cu germeni din tubul digestiv. La copii, germenii genului *Klebsiella* produc mai ales enterocolite. În unitățile medicale pediatrice, în cele de îngrijire sau în unitățile cu profil medico-social, circulația tulpinilor cu rezistență multiplă este intensă. În mod particular pentru unitățile de instituționalizare a copiilor cu handicap psihic, condițiile precare de igienă, aglomerațiile, lipsa de cooperare sunt factori de risc suplimentari (14). Emergența rezistenței la antibiotice, mai ales la cefalosporine, a tulpinilor de *Klebsiella*, prezența genelor de rezistență în plasmidele germenilor, răspândirea tulpinilor rezistente la antibiotice în spital, dar și în comunități au condus la apariția unor izbucniri epidemice, semnalate mai frecvent după 1983, atât în SUA, cât și în Europa (4, 5, 10).

Agentul etiologic

Germenii genului *Klebsiella* sunt bacili Gram negativ, imobili, încapsulați, nesporulați, au o intensă activitate metabolică asupra hidraților de carbon, pe care îi hidrolizează cu producere de acizi și gaz, folosesc citratul drept unică sursă de carbon (11, 12). Nu rezistă la căldură, se distrug în 6-7 minute la 100°C, au o rezistență de câteva zile în alimente, care pot constitui suporturi materiale în inducerea toxiinfecțiilor alimentare. Decontaminantele obișnuite le distrug în interval de 30 minute – 2 ore. Germenii genului *Klebsiella* au o rezistență înaltă și multiplă la antibiotice; cel mai mare procent de tulpini rezistente (94%) s-a înregistrat față de ampicilină. *Klebsiella* este rezistentă la acțiunea unor cefalosporine, cum ar fi: cefalotin, cefataxim, cefatazidim și aminoglicozide (gentamicină, tobramicină). Rezistența este codificată plasmidic, iar spectrul plasmidic al tulpinilor circulante, mai ales în mediul de spital, poate fi stabilit făcându-se apel la mijloace de tipare genetică. Sunt active în principiu pe tulpini de *Klebsiella*, cefalosporinele din generația a III-a, floxacinele, colimicina.

Între armele de agresiune, *Klebsiella* dispune de antigenul de înveliș „K" controlat genetic, de pili, de capacitatea de multiplicare-invazie și elaborarea de enterotoxină termostabilă (11, 12). *Klebsiella* se poate elimina din organismele infectate prin secrețiile nazofaringiene, materiile fecale, urină, sânge, puroi, iar porțile de intrare în organismul receptiv sunt reprezentate de mucoasa respiratorie, digestivă, urogenitală sau tegumente cu soluții de discontinuitate.

Procesul epidemiologic

Sursa de germeni este umană, reprezentată de: *bolnavii* cu afecțiuni respiratorii, digestive, cutanate și urinare, contagiozitatea lor putându-se extinde până în convalescență; *purtătorii preinfecțioși* care transmit *Klebsiella* în perioada de incubație a infecțiilor pulmonare; *purtătorii sănătoși* care pot prezenta *K. pneumoniae* în tractul respirator în proporție de 5-10%, iar la nivel intestinal, de 20-25%.

Modurile și căile de transmitere. *Modul direct* de transmitere se realizează, cu eficiență epidemiologică, în infecțiile aparatului respirator, când există un contact strâns persoană-persoană, în spații închise, neventilate și în absența deprinderilor igienice (tușit sau strănut fără protecție, cu proiectarea directă a picăturilor septice spre receptivi). *Modul indirect* este realizat prin intermediul unor instrumente medicale utilizate în intervenții invazive sau neinvazive de diagnostic și tratament (sonde, catetere, aparate de ventilație artificială); obiecte (jucării, biberoane), lenjerie, batiste, alimente, inclusiv cele utilizate în alimentația nou-născutului, mâinile contaminate.

Receptivitatea. Sunt afectate mai ales persoanele ale căror mecanisme de apărare sunt deficitare, *Klebsiella* spp. fiind frecvent izolată de la pacienți cu neutropenie, receptori de transplante, diabetici, malnutriți, pacienți cu afecțiuni pulmonare cronice, alcoolici, persoane la care infecția evoluează sever, cu o rată a fatalității de 40-50%. Decesele pot surveni rapid, la două-trei zile de la debutul bolii. Risc mărit de infecție cu *K. pneumoniae* prezintă persoanele imunocompromise, astfel că pneumonia este o infecție frecvent semnalată la persoanele cu HIV/SIDA (6). Vârstele extreme (copiii mici și vârstnicii) prezintă un

risc mărit de infecție, deoarece au o capacitate de apărare redusă. Între factorii de risc incriminați în colonizarea cu *Klebsiella* spp. a pacienților spitalizați un rol important îl au sondarea sau cateterizarea de lungă durată, intubarea traheală, ventilația artificială.

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Forma *sporadică* este prezentă doar în situația unei supravegheri epidemiologice și bacteriologice corecte a unităților spitalicești; poate fi consecința colonizării de suprafață care survine accidental/ocazional când nu sunt respectate condițiile de asepsie. Manifestarea *endemică* este cea mai frecventă, fiind semnalată în servicii de spital foarte solicitate (servicii de terapie intensivă și reanimare, urologie, arși, oncologie); asocierea rezistenței scăzute a acestor bolnavi cu existența purtătorilor preinfecțioși sau sănătoși, respectiv cu neglijarea condițiilor de asepsie și antisepsie, contribuie la întreținerea fondului endemic de spital. Circulația în spital sau în comunități de copii ori de vârstnici a tulpinilor de *Klebsiella* cu rezistență mai ales la cefalosporine poate conduce la apariția unor izbucniri *epidemice* (4, 5, 10). Condițiile precare de igienă, folosirea unor obiecte contaminate, în comun, sunt factori de risc suplimentari pentru apariția unor izbucniri epidemice cu *Klebsiella* în unități de copii cu profil medico-social sau în unități de geriatrie, frecvent cu manifestări de tip toxiinfecție alimentară (14).

Semne clinice de recunoaștere

Spectrul afecțiunilor cauzate de germenii genului *Klebsiella* este foarte larg, cuprinzând: *pneumonia infecțioasă*, în 1-3% din cazuri fiind determinată de *K. pneumoniae*, infecție care poate avea evoluție extrem de gravă (pneumonie hemoragică și necrotică), imprimată de capacitatea redusă de apărare antimicrobiană a unor organisme; *toxiinfecții alimentare*, *enterocolite la sugari* și *infecții nosocomiale* (infecții urinare, colangeite, afecțiuni tegumentare, infecții ale plăgilor chirurgicale, septicemii) (2, 7, 8, 9). *Klebsiella* deseori multiplu rezistentă la antibiotice a fost, de asemenea, izolată de la cazuri cu bronșite cronice, abcese pulmonare, bronșiectazii, meningite și osteomielită cu prognostic sever.

Prevenția

Majoritatea infecțiilor cu *Klebsiella* fiind de tip nosocomial, *măsurile generale* de prevenție sunt identice cu ale acestora și necesită: aplicarea riguroasă a regulilor de igienă instituțională și individuală; supravegherea epidemiologică și bacteriologică sistematică a secțiilor cu risc; reducerea sau înlăturarea riscului de transmitere prin aer, obiecte, alimente și mâini contaminate; sterilizarea și manipularea corectă a instrumentarului medical, folosirea materialelor de unică utilizare; asigurarea asepsiei și antisepsiei; indicații precise de protecție pentru sondarea căilor urinare cu scurtarea, la minimum posibil, a acestor intervenții; utilizarea rațională a antibioticelor și monitorizarea mai atentă a administrării parenterale a acestora. Restricționarea utilizării cefalosporinelor pentru tratamente în spital a redus semnificativ atât colonizarea, cât și ponderea infecțiilor nosocomiale cu tulpini de *Klebsiella* cu rezistență mediată plasmidic (13).

Combaterea

Măsurile de combatere vizează, în primul rând, executarea anchetei epidemiologice pentru depistarea surselor de germeni prin diagnosticarea precoce a bolnavilor, identificarea purtătorilor și instituirea tratamentului conform antibiogramei. Izolarea pacienților este necesară pentru suprimarea transmiterii microorganismului între pacienți și protecția persoanelor spitalizate, în mod special a celor cu apărare imună deficitară. Oricum, se impune practicarea decontaminării mediului ambiental, a produselor patologice și a materialelor care urmează a fi înlăturate ca reziduuri. Educația pacienților, instruirea personalului medico-sanitar și ajutător completează, cu eficiență, combaterea infecțiilor cauzate de *Klebsiella*.

Bibliografie

1. Arlet G., Rouveau M., Casin I. *et al.*: Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* strains that produce SHV-4 β lactamase and which were isolated in 14 French hospital; *J. Clin. Microbiol.*, 1994, 32, 2553-2558.
2. Bannister B.A.: Nosocomial infectious. În: *Infectious Diseases*; Bannister B.A., Begg N.T., Gillespie S.H. (coord.), Blackwell Science Ltd, Londra, 2000.
3. Bergey's *Manual of Determinative Bacteriology*; Holt J.G.; ediția a IX-a, Wiliams and Wilkins, Baltimore, 1993.
4. Bingen E.H., Desjardins P., Arlet G. *et al.*: Molecular epidemiology of plasmid spread among extended broad-spectrum β-lactamase – producing *Klebsiella pneumoniae* in pediatric hospital; *J. Clin. Microbiol.*, 1993, 31, 179-184.
5. Brun-Buisson C., Legrand P., Phillippon A. *et al.*: Transferable enzymatic rezistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multirezistant *Klebsiella pneumoniae; Lancet*, 1987, 2, 302-306.
6. Chang F.Y., Yu V.L.: Acute pneumoniae. În: *Clinical Infectious Disease. A practical approach*; Root R.K.; Oxford University Press, 1999, 529-537.
7. Dupont H.L.: Diarrhea and gastroenteritis. În: *Clinical Infectious Disease. A practical approach*; Root R.K.; Oxford University Press, 1999, 581-588.
8. Hoeprich P.D.: Bacterial pneumonial. În: *Infectious Diseases*; Hoeprich P.D. (coord.); Harper and Row Pub. Hagerstrom, Maryland 1972, 311-324.
9. Hizmo F., Cani E., Hysko M.: Etiology of nosocomial infection; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6 (suppl. 1), 43.
10. Meyer K.S., Urban C., Eagan J.A. *et al.*: Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infections rezistant to late generation of cephalosporins; *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, 353-358.

11. Neguţ M.: Genul *Klebsiella*. În: *Bacteriologie medicală*; Bâlbâie V.F., Poszgi N. (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 317-320.
12. Neguţ M.: Genul *Klebsiella*. În: *Tratat de microbiologie clinică*; sub red.: Buiuc D., Neguţ M., Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 745-747.
13. Rahal J.J., Urban C., Horn D. *et al.*: Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*; *JAMA*, 1998, 290, 1233-1237.
14. Wiener J., Quinn J.P., Bradford P.A. *et al.*: Multiple antibiotic – resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing home; *JAMA*, 1999, 281, 517-523.

Alte enterobacterioze

Monica Sabău

Date generale

Familia *Enterobacteriaceae* include un număr mare de germeni, dintre care peste 20 sunt implicaţi în patologia umană. După criteriul patogenităţii, enterobacteriaceele pot fi clasificate în patogene (*Salmonella, Shigella, Escherichia, Yersinia*), potenţial patogene (*Citrobacter, Enterobacter, Klebsiella, Morganella, Proteus, Providencia, Serratia*) şi ocazional patogene (*Hafnia*) (7). Toate fac parte din microbiota intestinală a omului şi animalelor, de unde sunt răspândite în mediul ambiental, fiind prezente în sol, apă, plante. Enterobacteriile potenţial patogene au dezvoltat rezistenţa multiplă la antibiotice, rezistenţă cromosomială sau mediată plasmidic, devenind adversare de temut în infecţiile nosocomiale.

Enterobacteriile potenţial patogene. În general, germenii potenţial patogeni se caracterizează prin realizarea unui echilibru cu rezistenţă antiinfecţioasă nespecifică a gazdei şi prin prezenţa temporară în organismul uman. Germenii deţin însă multiple arme de agresiune, cauzând îmbolnăviri fără specificitate clinică, de tip toxiinfecţii alimentare, septicemii, infecţii urinare etc. Îmbolnăvirile au loc în situaţia în care sunt create condiţii suplimentare, doze infectante mari sau realizarea adesea iatrogen, de porţi largi de pătrundere a germenilor în organism (1, 3, 4, 5).

Genul *Citrobacter* include 8 specii, dintre care *Citrobacter freundii* şi *C. diversus* au importanţă în patologia umană. Astfel, *Citrobacter freundii* determină septicemii, toxiinfecţii alimentare, iar *Citrobacter diversus*, septicemii, infecţii urinare sau meningite la copii. Mai rar, produce enterocolite tot la segmentul populaţional tânăr (7, 8). Genul *Enterobacter* cuprinde 14 specii, două având interes medical, *Enterobacter aerogenes* şi *cloace*, care sunt implicate în inducerea infecţiilor nosocomiale (infecţii urinare, pneumonii, bacteriemii, septicemii) (4, 6, 8).

Genul *Serratia*. Principalul reprezentant al genului, specia *Serratia mercescens*, face parte din microbiota de spital, fiind frecvent implicată în infecţii nosocomiale (urinare, respiratorii). *Serratia marcescens* a fost izolată de la cazuri cu bacteriemii sau septicemii care pot evolua grav, ca urmare, pe de o parte, a rezistenţei la antibiotice (cu precădere la cefalosporine) şi, pe de altă parte, a armelor de agresiune ale germenului (endotoxina, proteaze, lecitinaze, hemolizine) care contribuie la exacerbarea virulenţei şi agravarea fenomenelor din şocul endotoxic (7).

Genul *Proteus*. Germenii genului *Proteus* sunt ubicvitar răspândiţi în natură, fiind prezenţi în sol, ape reziduale, de suprafaţă, materii organice în descompunere, fiind de asemenea izolaţi din alimente, inclusiv din cele congelate (7, 10). Rezistă uneori chiar în soluţii antiseptice, fapt care explică circulaţia lor în mediul de spital. Rezistenţa la antibiotice şi chimioterapice este considerabilă. Au capacitatea de a părăsi habitatul natural, intestinul, colonizând gazde compromise imunologic, la care devin patogene prin capacitatea de multiplicare şi invazivitate. Din cele patru specii ale genului, două specii, *Proteus vulgaris* şi *P. mirabilis*, sunt implicate în inducerea infecţiilor urinare, tegumentare, genitale, pulmonare de tip nosocomial, respectiv în inducerea toxiinfecţiilor alimentare (2, 3). Specia *Morganella morganii* (*Proteus morganii*), aparţinând genului *Morganella*, este implicată în inducerea postoperatorie de infecţii urinare. Deşi frecvent izolată din materii fecale, legătura cu patologia digestivă nu este pe deplin elucidată. Rar, poate induce bacteriemii sau septicemii.

Genul *Providencia* include 5 specii, mai importante fiind *Providencia rettgeri* (*Proteus rettgeri*) care cauzează infecţii urinare (nosocomiale) şi *Providencia alcalifaciens* care induce toxiinfecţii alimentare şi diaree acută (2, 8).

Enterobacteriile ocazional patogene. *Hafnia alvei*, singura specie a genului *Hafnia*, a fost semnalată, ocazional, în infecţii nosocomiale (urinare şi traheobronşice). A fost, de asemenea, izolată din materii fecale, cu toate că patogenitatea pentru tractusul digestiv nu este documentată. În aceeaşi categorie au fost incluse recent şi alte genuri a căror semnificaţie patognomonică nu este încă elucidată. Astfel, presupus implicaţi în inducerea de bacteriemii şi septicemii sunt germenii aparţinând genurilor: *Edwardsiella, Ewingella, Kluyvera, Leciercia*. Infecţii urinare produc germenii genului *Rahnelia, Leminorella, Kluyvera*. *Edwardsiella tarda* a fost izolată din abcese hepatice, meningite, osteomielite, enterite. Cea mai mare parte a infecţiilor produse de noile genuri de enterobacterii ocazional patogene apar la persoane cu imunitate compromisă şi sunt infecţii nosocomiale legate de manevre invazive de diagnostic: cateterizări, endoscopii, intubaţii etc. (8).

Procesul epidemiologic

Sursa de germeni este reprezentată de *bolnavi* şi de *purtătorii sănătoşi* care elimină prin variate produse biologice în funcţie de boală (secreţii nazofaringiene,

urină, materii fecale, puroi etc.), în consecință, modalitățile de transmitere sunt atât *directe*, cât și *indirecte*. Modul indirect presupune transferul germenilor prin intermediul instrumentarului medical, obiectelor, alimentelor, apei, aerului, medicamentelor, lenjeriei contaminate.

Receptivitatea. Infecțiile cauzate de enterobacteriile potențial sau ocazional patogene sunt mai ales de tip nosocomial; alterarea microbiogenozelor naturale, terenul pe care germenii se implantează, vârsta celor afectați fac ca receptivitatea, deși generală, să fie mai mare la persoanele spitalizate pentru afecțiuni cronice și la imunosupresați. Persoanele cu vârste extreme au de asemenea o receptivitate crescută.

Forme de manifestare a procesului epidemiologic. Condiționarea legată de individ, posibilitățile de colonizare în spital cu germeni de obicei rezistenți la antibiotice, abordarea instrumentară în scop diagnostic sau terapeutic fac posibilă apariția *sporadică* sau sub formă de *mici epidemii* a cazurilor de boală generate de acești germeni. Forma *epidemică* apare mai frecvent în situația în care suportul de transmitere este reprezentat de alimentele contaminate și îmbracă aspectul de toxi-infecție alimentară.

Prevenție și combatere

Prevenția include măsuri similare cu cele instituite pentru infecțiile nosocomiale și, respectiv, pentru toxi-infecțiile alimentare.

Ancheta epidemiologică însoțită de depistarea surselor, izolarea bolnavilor, neutralizarea riscului de transmitere (aer, alimente, obiecte etc.) sunt prestații care pot contribui la suprimarea transmiterii și la lichidarea focarului epidemic.

Bibliografie

1. Bannister B. A., Berg N. T., Gillespie S. H.: *Infectious Diseases*; ediția a II-a, Blackwell Science Ltd., Londra, 2000, 64-70.
2. Cieslikowski T., Gradecka D.: Different PCR-based fingerprints exhibit significantly higher intraserotype genetic similarity for *Proteus mirabilis*; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6, 44-50.
3. Dupont H. L.: Diarrhea and gastroenteritis. În: *Clinical Infectious Disease. A practical approach*, Root R.K., Oxford University Press, 1999, 581-588.
4. Farmer J.J.: *Enterobacteriaceae*. În: *Manual of clinical microbiology*; Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A. (coord.), ediția a VI-a, ASM Press, Washington, 1995, 438-449.
5. Gilchrist I.M.: *Enterobacteriaceae*: Opportunistic pathogens. În: *Manual of clinical microbiology*; ediția a VI-a, Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A. (coord.), ASM Press, Washington, 1995, 457-467.
6. Lew D.P., Schrenzel J.: Intravenous catheter-related infections, suppurative thrombophlebitis and mycotic aneurysms. În: *Clinical infectious diseases*; Root E.K., Oxford University Press, 1999, 637-667.
7. Neguț M.: Familia *Enterobacteriaceae*: genul *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Haffnia* și *Serratia*. În: *Bacteriologie medicală*; sub red.: Bâlbâie V., Pozsgi M., Ed. Medicală, București, 1985, 315-316, 321-334.
8. Neguț M.: Identificarea familiei *Enterobacteriaceae*. În: *Tratat de microbiologie clinică*; sub red.: Buiuc D., Neguț M., Ed. Medicală, București, 1999, 747-757.
9. Teodorovici Gr.: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Ed.Medicală, București, 1978, 122-131.
10. Voiculescu M.: *Boli infecțioase*; Ed. Medicală, București, 1989, 461-470.

Infecții cu *Pseudomonas aeruginosa*

Monica Sabău

Date generale

Pseudomonadele sunt germeni larg răspândiți în natură, chiar în absența unor surse naturale, făcând parte din flora indigenă a apelor și solului.

Cel mai important reprezentant al genului *Pseudomonas* este *Pseudomonas aeruginosa*, germene dotat cu o rezistență mare la condițiile mediului extern, cu o capacitate de adaptare remarcabilă și cu numeroși factori de virulență, fiind capabil să inducă un spectru larg de îmbolnăviri.

Inițial, denumirea de *Bacterium aeroginosum* a fost dată de Schroeter (1872), după culoarea verde a pansamentelor unor plăgi infectate. Analiza pigmentului elaborat de *P. aeruginosa* a fost făcută de Lederhorse (1888), iar izolarea și caracterizarea germenului – de către Gessard (1982) (cit. 22).

Pe lângă capacitatea de adaptare, posibilitățile de exprimare a unor factori de virulență, *P. aeruginosa* are tendința rapidă de a câștiga rezistență la multiple antibiotice, fiind considerată una dintre bacteriile cele mai implicate în inducerea infecțiilor nosocomiale. În condițiile complexe, cu numeroase particularități pe care le oferă mediul de spital, se creează cadrul adecvat colonizării germenului, fenomen intensificat de rezistența diminuată a spitalizaților, de manevrele invazive de diagnostic și tratament. *P. aeruginosa* se plasează pe primele locuri în etiologia infecțiilor nosocomiale. Astfel, în SUA, infecția ocupă locul 5, fiind a doua ca prevalență dintre infecțiile produse de germenii Gram negativ, după *E. coli* (38). Cele mai ridicate procente de izolare (aproximativ 30%) au fost înregistrate în serviciile de reanimare, terapie intensivă, distrofici, prematuri și în secțiile pentru pacienții cu SIDA (9, 30, 32,

34). Apariţia rezistenţei la multiple antibiotice, semnalată în ultimul timp, inclusiv la imipenem, transformă germenul într-un adversar de temut pentru terapeuţi.

În afară de originea nosocomială, infecţia cu *P. aeruginosa* se poate produce şi în mediul comunitar, în unităţi şi colectivităţi de copii sau de geriatrie. Deprinderile igienice precare, mai ales la persoanele cu handicap psihic, aglomeraţiile, lipsa supravegherii epidemiologice, fondul genetic, în prezenţa unor surse de germeni, conduc la extinderea infecţiei în asemenea unităţi.

Frecvenţa infecţiilor cu *P. aeruginosa* este în continuă creştere la pacienţii cu SIDA în fazele avansate ale bolii. Septicemia frecvent notată, în asemenea circumstanţe, determină apariţia de bronhopneumonii, empieme, abcese cu localizări variate, afecţiuni cu evoluţie fulminantă, frecvent mortale, mai ales la copii (11).

Agentul etiologic

Pseudomonadele sunt bacili Gram negativ, nefermentativi, mobili, cu 1-3 cili dispuşi polar, nesporulaţi, aerobi sau facultativ anaerobi. Pe baza analogiei ARN ribozomal, pseudomonadele au fost clasificate în 5 grupuri. Din grupa I face parte genul *Pseudomonas*, cu speciile: *P. aeruginosa, P. putida, P. fluorescens, P. alcalescens, P. pseudoalcalescens, P. mendocina, P. stuzeri*, iar din grupa II, genul *Burkholderia* cu speciile *B. mallei* şi *B. pseudomallei* (6).

Pseudomonas aeruginosa foloseşte o gamă largă de compuşi organici ca unică sursă de carbon şi energie, motiv pentru care este rezistentă la condiţiile de mediu, supravieţuind la temperaturi cuprinse între 0 şi 40°C. Acest fapt explică răspândirea largă a acestor germeni în natură şi persistenţa lor în medii variate, inclusiv în mediul de spital, fiind izolaţi din soluţii de coloranţi, soluţii antiseptice şi decontaminanţi, soluţii perfuzabile, coliruri, apă distilată, instrumentar, instalaţii tehnico-sanitare (6).

Dispune de numeroşi factori de virulenţă (3, 10, 15, 16, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 35, 37), printre care: factorii de ataşare la epiteliul celulei: adezine piliare şi nepiliare, polizaharidul capsular; enzimele extracelulare: proteolitice, lipaze, lecitinaze, fosfolipaze, esteraze; toxinele bacteriene: exotoxina A şi S, endotoxina (LPS), enterotoxina şi piocianina.

P. aeruginosa este dotată cu o rezistenţă mare la condiţiile de mediu extern. Supravieţuieşte 300 de zile la temperatura de 37°C, îşi menţine viabilitatea la temperatura de 0°C, timp de 200 de zile. De asemenea, supravieţuieşte câteva ore în picăturile septice şi una-două zile în sputa bolnavilor cu fibroză chistică. În bulion sau pe geloză persistă câteva luni. Este rezistentă la alcool, la compuşii cuaternari de amoniu, la razele ultraviolete, în schimb se distruge prin căldură (la 60°C în 15 minute), sub acţiunea decontaminanţilor, cu precădere sub acţiunea fenolului (2%) (22, 27). Graţie impermeabilităţii peretelui bacterian, precum şi producerii de penicilinaze plasmicidale, de cefalosporinaze codificate genetic, *P. aeruginosa* este natural rezistentă la penicilinele G şi M, la aminopeniciline şi la cefalosporinele de generaţie I şi II.

Pseudomonas aeruginosa este parţial (50%) sensibilă la aminoglicozide (gentamicină, amikacină, metilmicină), la peniciline (mezlocilină, ticarcilină, ticarcilină + acid clavulanic, piperacilină). Imipenemul este betalactamina cu cea mai bună activitate, la fel şi cefalosporinele de generaţie III. Doi noi agenţi cu spectrul larg, meropenem şi cefeprim, par a avea efecte pozitive în infecţiile piocianice cu tulpini drog rezistente la antibioticele uzuale (20, 29). Demonstrarea eficienţei acestor droguri necesită cercetări suplimentare. Germenul dezvoltă rezistenţă şi la antiseptice, decontaminanţi; selectarea de asemenea tulpini se face tot în mediul de spital. Porţile de pătrundere a *P. aeruginosa* în organismele receptive sunt multiple: mucoasele nazofaringiene, conjunctivale, tractusul digestiv şi urinar, tegumentele lezate. La persoanele infectate cu tulpini toxigene de *P. aeruginosa* se pot detecta anticorpi faţă de exotoxina A şi faţă de antigenul O, anticorpi cu rol în apărarea antimicrobiană.

Procesul epidemiologic

Sursele de agent patogen sunt umane, reprezentate de *bolnavi* şi *purtătorii sănătoşi. Bolnavii* sunt contagioşi perioade variate de timp, în funcţie de manifestarea clinică, uneori contagiozitatea prelungindu-se pe toată durata bolii, cum este cazul infecţiilor supurative. Eliminarea se face prin variate secreţii fiziologice şi patologice, precum: secreţie nazofaringiană, spută, secreţie otică, puroi, materii fecale, urină. *P. aeruginosa* a fost pus în evidenţă la persoane sănătoase în peste 15% dintre *purtătorii sănătoşi*, aceştia fiind în majoritate nazofaringieni şi intestinali. Ponderea lor poate fi şi mai ridicată, 25-30% în colectivităţi de copii, în unităţi cu profil medico-social sau în mediul de spital, între persoanele spitalizate sau cele cu activităţi în spital (personal medico-sanitar, studenţi, însoţitori, vizitatori). Serviciile de prematuri, distrofici concentrează un număr relativ mare de purtători.

Modurile şi căile de transmitere. *Modul direct* de transmitere persoană-persoană se realizează mai ales în colectivităţi de copii sau de persoane cu handicap psihic, în condiţiile unui contact intim mai îndelungat şi când sursa de germeni prezintă leziuni supurative sau infecţii respiratorii. Transfuziile cu sânge contaminat realizează de asemenea o transmitere directă. Cel mai frecvent însă intervine *modul indirect*, prin obiectele de uz personal (lenjerie de pat şi corp, prosoape, pături); obiectele de uz comun neigienizate corespunzător (grupuri sanitare, cada de baie, chiuvete etc.); jucării, biberoane; instrumentarul sau dispozitivele medicale invazive (sonde, catetere, aspiratoare, aparate de respiraţie artificială, endoscoape); medicamente (soluţii perfuzabile, soluţii de antibiotice cu administrare repetată, soluţii oftalmologice); soluţiile decontaminante impropriu preparate; mâinile, alimentele, aerul, apa bazinelor de tratament contaminate. Pentru identificarea sursei şi a filiaţiei cazurilor se pot utiliza serotipizarea, lizotipia şi piocinotipia.

Receptivitatea este generală pentru infecţiile cutanate; pentru celelalte infecţii sunt receptivi îndeosebi pacienţii imunocompromişi, prematurii, distroficii, persoanele sondate sau cateterizate perioade lungi de timp, drog dependenţii. Între factorii predispozanţi la infecţia oportunistă cu *P. aeruginosa* mai sunt de menţionat: distrugerea barierelor anatomice, bolile limfoproliferative, defectele sistemului complement. Dacă, în general, se admite că infecţia piocianică are origine

nosocomială, se consideră că este posibilă şi cea comunitară, pe fondul unei imunosupresii. Compromiterea mecanismelor de apărare, a integrităţii mucoaselor, deficienţele imunităţii umorale fac pacienţii HIV+ mai vulnerabili la infecţia cu *P. aeruginosa* (1, 2, 9, 11, 12, 32). Dacă la persoane normoreactive colonizarea cu *P. aeruginosa* poate fi fără urmări, la pacienţii cu SIDA, cu boli limfoproliferative sau alte afecţiuni cu imunosupresie, colonizarea poate genera septicemii letale.

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Infecţia piocianică poate evolua sporadic, endemic sau epidemic. Cazurile *sporadice* sunt mai dificil de surprins dacă nu există o supraveghere clinico-epidemiologică şi bacteriologică susţinută. Etichetarea cazurilor din punctul de vedere al etiologiei, izolarea lor şi tratamentul contribuie la evoluţia sporadică. Manifestarea *endemică* implică existenţa unor surse nedepistate şi a condiţiilor propice de diseminare a *P. aeruginosa*, aşa cum se întâlnesc în colectivităţile de copii (creşe, grădiniţe, orfelinate) sau unităţile spitaliceşti. Eşecul terapeutic, datorită rezistenţei la multiple antibiotice, contribuie la prelungirea infecţiozităţii, creându-se posibilitatea de difuziune a tulpinilor rezistente din spital spre mediul comunitar (27). Este posibilă apariţia unor *epidemii*, cu grade de extindere variate, în funcţie de fondul de receptivitate, şi care au caracter nosocomial sau comunitar, semnalate în colectivităţi de copii sau secţii de prematuri, servicii de oftalmologie, urologie, chirurgie, reanimare sau secţii pentru arşi.

Semne clinice de recunoaştere

Mecanismele eficiente de aderenţă, cerinţele nutritive reduse, rezistenţa la antibiotice alături de capacitatea bacteriei de a invada şi distruge ţesuturile şi de a disemina în torentul sangvin contribuie la abilitatea tulpinilor de *P. aeruginosa* de a coloniza diverse situsuri şi de a induce boli sistemice.

Ca urmare a capacităţii de adaptare şi supravieţuire în medii şi condiţii diferite, precum şi ca urmare a factorilor de virulenţă, la fel ca alţi germeni oportunişti, *P. aeruginosa* nu induce un tablou clinico-etiologic specific, constant, ci manifestări clinice care au un spectru extrem de larg (5, 7, 14, 17, 18, 19, 24, 25, 27, 31, 35, 36): *infecţii supurative* care pot afecta aproximativ 1/3 dintre pacienţii cu arsuri, cu plăgi postoperatorii, ulcere de gambă, escare de decubit şi variate traumatisme; de asemenea, se pot semnala piodermite şi ectima *gangrenosum*; *infecţii urinare*, care au mai ales caracter nosocomial şi se întâlnesc frecvent după cateterizări; *infecţii ale aparatului respirator*, cum sunt pneumoniile, bronşitele, pleureziile, pot să apară în urma unor manevre medico-chirurgicale sau la pacienţii care necesită ventilaţie asistată (intubaţii, bronhoscopii, traheostomii etc.); de asemenea, se pot înregistra abcese pulmonare şi fibroză chistică provocată de tulpini producătoare de alginat şi care evoluează grav, cu un indice ridicat de letalitate; *infecţii oculare*: cheratite, conjunctivite, ulcere corneene; *infecţii digestive*: enterite acute, enterocolite necrozante; bacteriemii primare sau secundare şi alte localizări: otite, otomastoidite, sinuzite, artrite, osteomielită, osteocondrite, endocardite, pericardite, meningite, abcese cerebrale.

Potenţialul ridicat de diseminare şi colonizare a *P. aeruginosa* pe fondul unei imunităţi compromise conduce la apariţia unor complicaţii grave (septicemie, osteomielită, meningită), cu rate ridicate de letalitate. În imposibilitatea de a se efectua un tratament eficient cu antibiotice din cauza multirezistenţei tulpinilor, evoluţia acestor complicaţii poate fi letală în 75-80% din cazuri (29).

Incidenţa infecţiilor cauzate de *P. aeruginosa* a înregistrat o creştere la pacienţii aflaţi în faze avansate ale infecţiei SIDA (9, 30, 32), la care se manifestă preponderent ca pneumonii şi septicemii (1, 2, 12). Suprainfecţia cu *P. aeruginosa* la copiii HIV+ evoluează rapid spre septicemii, forme fulminante letale (11).

Prevenţia

Măsurile de *prevenţie generală* recomandate pentru infecţiile nosocomiale sau comunitare sunt utile şi pentru infecţia cu *P. aeruginosa*: respectarea condiţiilor de igienă; decontaminări curente (suprafeţe, lenjerie, biberoane, jucării); respectarea tehnicilor aseptice; sterilizarea şi manipularea corectă a instrumentarului medical; efectuarea de proceduri medicale invazive aseptice; supravegherea sistematică a circulaţiei tulpinilor de *P. aeruginosa* în spitale şi colectivităţi, precum şi a rezistenţei la antibiotice a tulpinilor izolate; utilizarea corectă a antibioticelor; controlul bacteriologic al unităţilor spitaliceşti; evitarea contaminării şi respectarea condiţiilor de prelucrare şi de păstrare a alimentelor. *Prevenţia specială* nu se practică. *Prevenţia specifică*. Plecând de la analogia exotoxinei A a *P. aeruginosa* cu toxina b. difteriei şi de la capacitatea ei imunogenă, s-a preparat un vaccin (*anatoxină*) al cărui efect protectiv, testat pe animale de experienţă, s-a dovedit a fi însă slab. Mai recent, s-a obţinut şi experimentat pe animale un vaccin preparat din peptide sintetice (peptida 15A a *P. aeruginosa*) conjugate cu hemocianina (Keyhole Limput Hemocynine, KLH) sau cu toxina b. tetanic. La şobolanii imunizaţi cu acest vaccin s-a constatat o descreştere a numărului de leucocite polimorfonucleare din lavajul bronşic şi o diminuare de până la 70% a modificărilor histopatologice pulmonare faţă de animalele de control infectate pe cale aerogenă cu tulpini de *P. aeruginosa*, dar neimunizate. Răspunsul de anticorpi IgG a fost bun, titrul variind între 10^4 şi 10^5 (33).

Şi alte componente antigenice ale *P. aeruginosa*, cum ar fi lipopolizaharidele, alginatul conjugat cu toxina A sau proteina F a membranei bacteriene, au fost investigate pentru posibile vaccinuri candidate (13, 26).

Combaterea

Ancheta epidemiologică asigură depistarea sursei de germeni şi izolarea pacienţilor colonizaţi cu *P. aeruginosa* multidrog rezistente, anihilarea modalităţilor de diseminare a germenului prin decontaminare curentă şi terminală, concomitent cu urmărirea clinică şi bacteriologică a contacţilor.

Bibliografie

1. Ali N.J., Kessel D., Miller R.F.: Bronchopulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients infected by human immunodeficiency virus; *AIDS*, 1995, 9, 73-82.
2. Amundson D.E., Mancini S.A.: *Pseudomonas aeruginosa* as an opportunistic infection in HIV patients; *AIDS*, 1996, 10, 179-188.
3. Berka R.M., Vasil M.L.: Phospholipaze C (heat labile hemolysin) of *Pseudomonas aeruginosa*. Purification and preliminary characterization; *J. Bacteriol.*, 1981, 152, 239-246.
4. Bert F., Lambert-Zechovsky N.: Résistance aux antibiotiques et problèmes thérapeutiques posés par *Pseudomonas aeruginosa*; *Presse Méd.*, 1999, 28, 451-458.
5. Bryan R., Feldman M., Jowetz S.C. *et al.*: The effects of aerosolized dextran in a mouse model of *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection; *J. Infect. Dis.*, 1999, 179, 1449-1458.
6. Buiuc D.: Bacili Gram negativ nefermentativi. În: *Tratat de epidemiologie clinică*; sub red.: Buiuc D., Neguţ M., Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 770-778.
7. Climo M.V., Pastor A., Wong E.S.: An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* related to contaminated urodynamic equipment; *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 1997, 18, 509-510.
8. Edwards J.R.: Meropenem, a microbiological overview; *J. Antimicrob. Chemother.*, 1995, 3 (Suppl. A), 1-9.
9. Fichtenbaum C.J., Woeltje K.F., Powderly W.G.: Serious *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients infected with HIV: a case control study; *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 19, 417-428.
10. Fink-Barbancon V, Goranson J., Zhu L. *et al.*: Exo U expression by *Pseudomonas aeruginosa* correlates with acute cytotoxicitty and epithelial injury; *Mol. Microbiol.*, 1997, 25, 547-557.
11. Flores G., Stavola J.J.: Bacteriemia due to *Pseudomonas aeruginosa* in children with AIDS; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 16, 706-711.
12. Gallant J.E., Ko A.H.: Cavitary lesions in patients infected with human immunodeficiency virus; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 22, 671-678.
13. Gilleland H., Gilleland L.B., Fowler M.: Vaccine efficacy of elastaze, exotoxin A and outer membrane preotein chronic pulmonary infection by *Pseudomonas aeruginosa* in rat model; *J. Med. Microbiol.*, 1993, 38, 79-86.
14. Govan J.R., Deretic V.: Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*; *Microbiol. Rev.*, 1996, 60, 539-576.
15. Han H.P.: The type-4 pilus is the major virulence-associated adhesion of *Pseudomonas aeruginosa*: A review; *Gene*, 1997, 192, 99-108.
16. Hasset D.J., Charinga L., Bean K. *et al.*: Response of *Pseudomonas aeruginosa* to piocianin: mechanism of resistance, antioxidant defenses and demonstration of a manganese-cofactered superoxid-dismutase; *Infect. Immun.*, 1992, 6, 328-336.
17. Hilf M., Zu V.L., Sharp J. *et al.*: Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia. Outcome correlation in a prospective study of 200 patients; *Am. J. Med.*, 1989, 87, 540-546.
18. Hizmo F., Cany E., Hysko M.: Etiolgy of nosocomial infections in post operated wounds and antibiotic resistance of their agents; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6 (Suppl.1), 43-44.
19. Hoiby N.: Antibiotic therapy for chronic infection of *Pseudomonas aeruginosa* in the lung; *Ann. Rev. Med.*, 1993, 44, 1-8.
20. Holloway W.J., Palmer D.: Clinical application of a new parenteral antibiotic in the treatment of severe bacterial infections; *Am. J. Med.*, 1996, 100 (Suppl. 6A), 52.
21. Johnson M.K., Boese-Marrazzo D. *et al.*: Production and properties of heat-stable extracellular hemolysin from *Pseudomonas aeruginosa*; *Infect. Immun.*, 1980, 29, 1028-1036.
22. Meitert Eugenia: Genul *Pseudomonas*. În: *Bacteriologie medicală*; sub red.: Bâlbâie V., Pozsgi N., Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 412-443.
23. Markus H., Austria A., Boxer N.R.: Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to tracheal epithelium; *Infect. Immun.*, 1989, 57, 1050-1053.
24. Marshall B.C., Liov T.G.: Elusiveness of ideal approach to *Pseudomonas aeruginosa* infection complicating cystic fibrosis; *Lancet*, 2000, 356, 613-614.
25. Moore B., Forman A.: An outbreak of urinary *Pseudomonas aeruginosa* infection acquired during urological operations; *Lancet*, 1996, 2, 929-932.
26. Pier G.B., DesJardin D., Grout M. *et al.*: Human immune response to *Pseudomonas aeruginosa* exopolysaccharide (alginat) vaccine; *Infect. Immun.*, 1994, 62, 3972-3979.
27. Pollack M.: *Pseudomonas aeruginosa* and related bacteria. În: *Infectious diseases*; Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), Saunder Co, Philadelphia, 1998, 1824.
28. Ramphal R., Pyle M.: Evidence for mucins and sialic acid as receptors for *Pseudomonas aeruginosa* in the lower respiratory tract; *Infect. Immun.*, 1983, 11, 339-345
29. Sanders C.C.: Cefepime: the next generation?; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, 369-376.
30. Schaening O., Lutwick L.I.: *Pseudomonas aeruginosa* infections: a late complication of AIDS; *Infect. Med.*, 1996, 13, 110-113.
31. Schurr M.J., Deretic V.: Microbial pathogenesis in cystic fibrosis, coordinate regulation of heat-shock response and converting to mucoid in *Pseudomonas aeruginosa*; *Mol. Microbiol.*, 1997, 24, 411-420.
32. Shepp D.H., Tang I.T., Ramundo M.B. *et al.*: Serious *Pseudomonas aeruginosa* infection in AIDS; *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 1994, 7, 823-830.

33. Sokol P.A., Kooi C., Hodges R.S.: Immunization with a *Pseudomonas aeruginosa* elastaze peptide reduces severity of experimental lung infections due to *P. aeruginosa* or *Burkholderia cepacia*; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 1682-1692.
34. Spencer R.C.: Predominant pathogens found in European prevalence of infection in invasive case study; *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1996, 15, 281-285.
35. Vancea D., Matinca D.: *Pseudomonas aeruginosa*: factori de patogenitate şi infecţii cauzate; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 1999, 44, 13-21.
36. Vanya Gant D.A., Aucken H.M., Moore D.A. *et al.*: Persistence of *Pseudomonas aeruginosa* strains in respiratory infection in AIDS patients; *AIDS*, 1998, 12, 1771-1775.
37. Vishwanath S., Ramphal R.: Tracheobronchial mucin receptor for *Pseudomonas aeruginosa*. Predominance of amino sugars in binding sites; în *Infect. Immun.*, 1985, 48, 331-338.
38. *** National Nosocomial Infections Surveillance System, Centers for Disease Control and Presention: National Nosocomial Infections Surveillance report, data summary from October 1986-April 1996, *Am. J. Infect. Control*, 1996, 24, 320.

Morva şi melioidoza

Monica Sabău

Date generale

Morva şi melioidoza sunt afecţiuni cauzate de germeni înrudiţi antigenic aparţinând genului *Burkholderia*, *Burkholderia mallei* şi *pseudomallei*.

Morva este o afecţiune gravă care survine la cabaline, catâri, asini, ocazional putând să apară şi la oi, capre, câini şi pisici. Morva poate fi acută sau cronică, manifestându-se ca pneumonie acută infiltrativă sau ca leziuni nodulare şi ulcerative ale mucoasei nazale şi traheale. Multe dintre animalele afectate prezintă abcese subcutanate. Boala devine sistemică, cu afectarea splinei, ficatului şi a altor organe. Frecventă în trecut, morva este astăzi rar întâlnită la animale, evoluează sporadic în Africa şi America de Sud şi enzootic în Asia şi Orientul Mijlociu. *Burkholderia mallei* a fost izolată de Loffler şi Schutz, în 1882, iar în 1913 Whitmore i-a atribuit denumirea de *Bacillus mallei*, ulterior fiind încadrată în genul *Burkholderia* (2, 6).

La om, morva îmbracă aspecte variate în funcţie de localizare: morva respiratorie, cutanată, mucoasă şi septicemică. Numărul cazurilor de morvă umană este restrâns, boala fiind considerată ocupaţională, întâlnindu-se la persoane care vin în contact nemijlocit cu animale bolnave (veterinari, zootehnicieni). În ţările dezvoltate economic morva a fost eliminată (1).

Melioidoza este cauzată de *B. pseudomallei*, denumire atribuită de Stranton şi Fletcher, în 1913 (cit.1), o dată cu descoperirea ei în Malaiezia. Este o afecţiune relativ rară, manifestându-se variat, de la pneumonii uşoare la forme septicemice grave, cu prognostic rezervat (3, 10, 11). Infecţiile subclinice sunt relativ frecvent întâlnite, mai ales în Asia, dovadă în acest sens fiind evidenţele serice de anticorpi anti-*B. pseudomallei* găsite cu frecvenţe destul de mari. Melioidoza a fost considerată, multă vreme, o raritate, dar în ultima perioadă au fost semnalate cazuri în SUA şi Europa de Vest, printre voiajorii reîntorşi din Asia de Sud-Est (1).

Agenţii etiologici

Burkholderia mallei, cu denumirea mai veche *Pseudomonas mallei*, şi *Burkholderia pseudomallei* (*Pseudomonas pseudomallei*) sunt pseudomonade aparţinând genului *Burkholderia* (2). Agenţii etiologici ai celor două entităţi sunt bacili Gram negativ, înrudiţi antigenic; produc leziuni similare la animalele de experienţă. *Burkholderia mallei* este singura pseudomonadă imobilă, oxidează tardiv glucoza şi manitolul, hidrolizează arginina şi reduce nitraţii. *Burkholderia pseudomallei* este mobilă (lofotrichă), oxidează o gamă largă de mono- şi dizaharide, hidrolizează arginina. Pe medii uzuale cresc greu, ambele microorganisme se dezvoltă mai bine pe medii cu sânge sau glicerol, sunt strict aerobe, se pot dezvolta însă şi în condiţii de anaerobioză, dar numai în prezenţa nitraţilor. Temperatura optimă de dezvoltare este de 41°C (2, 8).

Burkholderia mallei are o rezistenţă redusă în mediul extern, este distrusă de lumină, uscăciune, dar se menţine câteva zile în secreţiile patologice, iar *B. pseudomallei* îşi păstrează viabilitatea în solul zonelor tropicale, precum şi în apă, de unde a şi fost izolată. Antisepticele şi decontaminanţii uzuali în concentraţiile obişnuite distrug ambii germeni, care sunt sensibili la sulfamide şi unele antibiotice (tetraciclină, cloramfenicol). *B. mallei* este rezistentă la penicilină. Porţile de intrare a acestor germeni în organismul uman sunt tegumentele şi mucoasele (nazală, bucală, conjunctivală).

Diagnosticul bacteriologic se realizează prin cultivarea pe medii de cultură cu glicerol sau sânge, urmată de identificarea germenilor. Pentru serodiagnostic se foloseşte reacţia de aglutinare (titrul de diagnostic mai mare de 1:640 în a doua săptămână de boală) sau reacţia de fixare a complementului, tehnică de specificitate mai mare, dar mai puţin sensibilă. Testul intradermic la maleină este utilizat pentru diagnosticul morvei la animale.

Procesul epidemiologic al morvei

Sursa de agent patogen este constituită din *animale bolnave* (cai, catâri, asini, capre, oi) care elimină

germenul prin secreții ale tractusului respirator, puroiul leziunilor tegumentare, sânge, urină. *Omul bolnav* este o sursă cu semnificație redusă.

Modurile și căile de transmitere. Transmiterea se face în *mod direct*, în condiții ocupaționale sau accidentale, prin contactul cu sursele animale, inclusiv cadavrele acestora. Rareori este posibilă transmiterea prin contact direct persoană-persoană sau prin contaminarea plăgilor preexistente (11). *Modul indirect* presupune intervenția unor obiecte și a aerului contaminat. Nu este clarificat încă dacă morva pulmonară este rezultatul transmiterii prin inhalarea picăturilor sau nucleosolilor septici sau este localizarea secundară a morvei cutanate (1). Sunt posibile și contaminările accidentale de tip nosocomial.

Receptivitatea. Omul este puțin receptiv la infecția cu *B. mallei*, dar, în condițiile nerespectării măsurilor de protecție, riscul de infecție poate apărea la unele grupuri populaționale (veterinari, zootehnicieni, îngrijitori de animale).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. La om, morva are o *sporadicitate* restrânsă, înregistrându-se cazuri mai ales cu caracter ocupațional și în zonele unde aceasta este endemo-sporadică la animale.

Semne clinice de recunoaștere

Din punct de vedere clinic, morva poate fi împărțită în patru categorii: *cutanată*, are o perioadă de incubație de 1-5 zile, debutează prin apariția unor noduli care ulterior abcedează și fistulizează; *mucoasă*, tradusă prin ulcerații cu reacții granulomatoase ce se localizează pe mucoasele conjunctivală, nazală și bucală; *septicemică*, debutează prin exantem papular care se transformă în pustule, are loc diseminarea sangvină a germenului cu afectarea organelor interne; poate evolua fatal în decurs de 7-10 zile; *respiratorie*, debutează brusc după o incubație de 10-14 zile, cu fenomene de ordin general, pneumonie lobară, bronhopneumonie (1, 10).

Procesul epidemiologic al melioidozei

Sursa de agent patogen. Descoperirea infecției la rozătoare și la unele animale domestice a condus la ideea existenței unei surse de origine animală, pentru ca ulterior să se demonstreze că *B. pseudomallei* se poate izola direct din sol sau apa călduță din bălți, ceea ce explică și recrudescența bolii în timpul musonului (4, 5, 7). Unele specii de animale sălbatice și rozătoarele din zone cum ar fi America Centrală și de Sud, Asia de Sud-Est, Madagascar, Australia, Guam pot avea evidențe serice de infecție fără manifestări clinice și fără importanță pentru apariția bolii la om.

Modurile și căile de transmitere. *Modul direct* presupune pătrunderea *B. pseudomallei* prin leziuni tegumentare preexistente la contactul cu solul contaminat sau prin inhalarea picăturilor septice. *Modul indirect* intervine în transmiterea nosocomială, în situația producerii accidentale a unor plăgi prin tăiere sau înțepare cu instrumente medicale. Tot indirect, germenul se poate transmite și prin ingestia de alimente sau apă contaminată, respectiv prin inhalarea pulberilor de sol contaminat. Melioidoza nu mai este considerată o zooantroponoză, fiind discutabilă transmiterea *B. psedomallei* de la sursele animale la om.

Receptivitatea. În general, receptivitatea față de infecție nu este prea mare, apariția bolii depinzând de mărimea dozei infectante; imunosupresia, malnutriția, arsurile extinse, marile traumatisme influențează receptivitatea și contribuie la reactivarea infecțiilor latente (3, 6).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Melioidoza apare *sporadic* și *endemic*. Endemicitatea a fost caracteristică zonelor tropicale și subtropicale (America Centrală și de Sud, Indiile de Vest, Madagascar, Australia și Guam). Actualmente boala apare endemic în Asia de Sud-Est. Endemicitatea din aceste zone este susținută atât de morbiditatea acută, cât și de procentul ridicat al posesorilor de anticorpi anti-*B. pseudomallei*, care indică trecerea prin infecția subclinică. Unele cazuri *sporadice* au fost semnalate în Turcia, Coreea, Filipine, iar recent, cu totul izolat în SUA și în țările vest-europene, la persoane care au călătorit sau locuit temporar în Asia de Sud-Est.

Semne clinice de recunoaștere

Tabloul clinic al bolii este foarte variat, de la pneumonii subclinice, la pneumonii grave, septicemii cu localizări organice secundare, cazuri cu prognostic rezervat și cu o letalitate ridicată (3, 10, 11). *Incubația* este de 7-10 zile. Semnele de *debut* sunt starea generală alterată, dureri toracice, tuse productivă purulentă sau hemoptoică, stare de șoc produsă de endotoxina bacteriană. Evoluția melioidozei a fost gravă, frecvent fatală în trecut; după introducerea în tratament a agenților antibacterieni (sulfamide, antibiotice), spectrul clinic s-a modificat favorabil.

Prevenția

Prevenția generală este prioritară și constă în educația pentru sănătate a populației din zone endemice, insistându-se asupra necesității de a respecta practicile igienice în cazul persoanelor din sectoare cu risc (sectorul veterinar, personalul medical) și la folosirea echipamentului de protecție. O conlucrare cu sectorul veterinar care controlează enzootiile este necesară pentru prevenție. Nu se apelează la utilizarea preventivă a antibioticelor și nu există vaccinuri.

Combaterea

Ancheta epidemiologică și epizootologică este urmată de depistarea și izolarea bolnavilor în unități spitalicești, unde se va apela mai ales la tetraciclină sau sulfamide. Declararea cazurilor este obligatorie. Se procedează la decontaminarea ambientului bolnavului și la supravegherea contacților. Persoanele cu pneumonii fără etiologie precizată sau cele cu sindrom febril prelungit, reîntoarse din zone unde s-au semnalat cazuri de melioidoză, vor fi investigate și pentru infecția cu *B. pseudomallei*. Sursele de agent patogen de origine animală se carantinează și se practică decontaminarea riguroasă a grajdurilor, sacrificarea și incinerarea cadavrelor în vederea lichidării focarelor enzootice.

Bibliografie

1. Bartlett J.C.: Glanders. În: *Infectious diseases*; Gorbach S.L., Bartlett J.C., Blacklou N.R. (coord.), Saunder Co, Philadelphia, 1998, 1578-1580.
2. Buiuc D.: Bacilii Gram-negativ nefermentativi. În: *Tratat de microbiologie clinică*; sub red.: Buiuc D., Neguț M.; Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 770-789.
3. Gentilini M.: Melioïdose. În: *Médecine tropicale*; Flammarion Médicine-Science, Paris, 1993, 340-342.
4. Howe C., Miller W.R.: Human glanders. Report of six cases; *Ann. Intern. Med.*, 1947, 26, 93-98.
5. Howe C., Sampath A., Spotnitz M.: The pseudomallei group: A review; *J. Infect. Dis.*, 1971, 124, 598-606.
6. Howe C.: Melioidosis. În: *Infectious diseases*; Hoeprich P.D. (coord.), Harper and Row Pub. Inc., Hagerstown, 1972, 1137-1139.
7. Măgureanu E., Busuioc C., Bocârnea C.: *Practica epidemiologică în bolile transmisibile*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1988, 476-477.
8. Meitert E.: Genul *Pseudomonas*. În: *Bacteriologie medicală*; sub red.: Bâlbâie V., Pozski N., Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 412-443.
9. Schelech W.: Laboratory acquired infection with *P. Pseudomallei*; *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 1133-1135.
10. Voiculescu M.: Morva şi melioidoza. În: *Boli infecţioase*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 791-795.
11. *** Melioidoza; *Lancet*, 1995, 11, 962-965.

Febra tifoidă, febrele paratifoide şi alte salmoneloze

Monica Sabău

Date generale

Salmonelozele sunt infecţii cu o răspândire universală, dar cu incidenţe diferenţiate în funcţie de serotipuri de *Salmonella* cauzatoare. La răspândirea largă a salmonelelor şi la creşterea morbidităţii prin salmoneloze a contribuit existenţa surselor de origine animală printr-o gamă extrem de largă de factori de risc: utilizarea alimentelor furajate provenite din carnea animalelor infectate; extinderea comerţului; poluarea intensivă a apelor de suprafaţă şi a solului, la care s-a adăugat selectarea de tulpini multirezistente la antibiotice.

Genul *Salmonella* include peste 2500 de serotipuri capabile să infecteze o gamă largă de gazde, în funcţie de care se pot împărţi în trei categorii: salmonele adaptate gazdelor umane; salmonele comensale sau patogene pentru animale şi salmonele care nu s-au adaptat unei gazde specifice. Prima categorie de salmonele (*S.* serovar *Typhi* şi *S.* serovar *Paratyphi* A şi B) produc febrele enterice (febra tifoidă şi paratifoidă), cele din a doua categorie produc rar îmbolnăviri la om (excepţie *S.* ser. *Dublin şi S.* ser. *Choleraesuis*), cele din a treia categorie cauzează peste 70-80% din infecţiile salmonelozice non-tifoidice (38).

În anul 1884, Salmon şi Smith au izolat de la porcii cu pestă un germen numit la acea dată *Bacillus choleraesuis*; patru ani mai târziu este descrisă, în Germania, o toxiinfecţie alimentară cu *Bacillus enteritidis*. Ulterior, acestor bacili li s-a atribuit denumirea de *Salmonella*, în onoarea primului descoperitor.

Salmonella ser. *Typhi*, agentul cauzal al febrei tifoide, a fost identificată în ganglionii limfatici şi splina bolnavilor cu febră tifoidă de către Eberth, germenul fiind cultivat, în 1884, de Gaffky (18). Andrew şi White emit prima schemă de identificare antigenică, modificată şi extinsă ulterior de Kauffman. Plecând de la o serie de bacteriofagi specifici, în 1939 este alcătuită prima schemă de lizotipie a *S.* ser. *Typhi*, lizotipurile fiind markeri cu semnificaţie deosebită în investigarea epidemiologică a febrei tifoide. Au fost alcătuite scheme de lizotipie pentru majoritatea serovarurilor de *Salmonella*. Pe lângă tipizarea fenotipică (lizotipia, serotipia, biotipia), pentru stabilirea exactă a filiaţiei cazurilor şi confirmarea focarului epidemic se apelează şi la tipizarea moleculară (cromozomală şi analiza profilului plasmidic) (35).

Febra tifoidă a fost cunoscută încă din Antichitate, fiind însă confundată cu alte boli febrile grave, din cauza stării tifice. De-a lungul timpului, morbiditatea şi letalitatea prin febră tifoidă au înregistrat valori ridicate, mai ales în cursul marilor calamităţi reprezentate de războaie.

În România, afecţiunea a fost menţionată în a doua parte a secolului al XIX-lea şi primele decenii ale secolului XX, evoluând endemo-epidemic, cu manifestări epidemice, cu morbiditate de peste $220^0/_{0000}$ locuitori. În perioada 1920-1940, morbiditatea s-a plasat între 18 şi 55 cazuri la 100.000 locuitori, apoi a scăzut semnificativ ($0,30^0/_{0000}$ în 1980, $0,10^0/_{0000}$ în 1990 şi $0,03^0/_{0000}$ în 1999) (Tabelul I).

Tabelul I
Morbiditatea prin febră tifoidă în România (1970-1999 – 48)

Anul	1970	1980	1985	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Cazuri noi la 100.000 loc.	1,47	0,30	0,27	0,13	0,10	0,05	0,06	0,04	0,06	0,04	0,08	0,08	0,70	0,03

Morbiditatea prin febră tifoidă şi paratifoidă a rămas actualmente apanajul ţărilor în curs de dezvoltare, factorii economico-sociali legaţi de salubrizarea teritoriului, asigurarea apei potabile, igiena individuală, calitatea asistenţei medicale fiind în legătură directă cu apariţia infecţiilor tifice şi paratifice. Aceste condiţii au făcut actualmente posibilă prezenţa febrei tifoide în India, Peru, Pakistan, Chile, Haiti, rata de atac cea mai ridicată fiind înregistrată la copii. Spre deosebire de febrele enterice, salmonelozele netifoidice (minore) au incidenţe mari, în continuă creştere şi pentru multe zone la globului, chiar ţări cu dezvoltare economică mare. Astfel, în SUA se estimează între 1 şi 4 milioane de cazuri, cu o medie anuală de peste 47.000 cazuri, infecţii cu alură de toxiinfecţii alimentare (57%) (47). Aceste salmoneloze sunt o parte importantă a sindromului diareic bacterian, afecţiune care predomină în primii 3 ani de viaţă.

Şi pe plan european, salmonelele non-tifoidice au reprezentat cel mai frecvent agent etiologic al toxiinfecţiilor alimentare, morbiditatea fiind mai ridicată decât în SUA. În 1994 s-au înregistrat rate mari de incidenţă în Cehia, Germania, Ungaria (13), iar mai recent în Turcia (12), Iugoslavia (24). Incidenţa salmonelozelor non-tifoidice în România a fost de $5,0^{0}/_{0000}$ în 1997 şi de $6,2^{0}/_{0000}$ în 1998 (37).

Modificările epidemiologice cele mai recente au vizat mai ales infecţiile produse de *S. enteritidis* şi *S. typhimurium* multirezistente la antibiotice, care au cunoscut o creştere a morbidităţii în ţări industrializate (Canada, Franţa, Anglia, Germania) (13, 20). Şi în România, circulaţia serovarurilor *Typhimurium* şi *Enteritidis* s-a intensificat, progresiv, de la 33%, în 1971-1980, la 70%, în 1991-1997 (2). În Rusia, creşterea ponderii serovarului *Enteritidis* a fost şi mai evidentă, de la 0,3% în 1986 la 54,4% în 1989 (cit. 2).

Agentul etiologic

De-a lungul anilor, taxonomia şi nomenclatura genului *Salmonella* au suferit o serie de modificări. În general este acceptată ideea că salmonelele aparţin la două specii: *Salmonella enterica*, incluzând 6 subspecii (*enterica, salamae, arizonae, diarizonae, houtenae, indica*) şi *Salmonella bongori*. Serovarurile de *S. enterica*, subspecia *enterica*, sunt parazite pentru om şi mamifere, în timp ce celelalte subspecii şi *S. bongori* se întâlnesc, preponderent, la păsări şi animale cu sânge rece. Cu puţine excepţii, serovarurile *Typhi* şi *Paratyphi* sunt adaptate la gazde umane, serovarul *Abortus ovis* la ovine, serovarul *Gallinarum/Pullorum* la păsări, serovarul *Typhisuis* la porci; toate celelalte serovaruri nu au specificitate de gazdă (35).

Salmonelele sunt bacili Gram negativ, aerobi şi facultativ anaerobi, mobili (excepţie *S.* ser. *Gallinarum* şi *Pullorum*), sunt nesporulaţi şi necapsulaţi. Cresc uşor pe medii de cultură simple. Pe medii selective cu lactoză dezvoltă colonii lactozo-negative. Demonstrează anumite caractere fermentative: fermentează glucoza cu producere de gaz (excepţie *S.* ser. *Typhi*), nu fermentează lactoza, produc H_2S, nu formează indol, nu produc urează, cresc pe medii cu citrat.

Structura antigenică a salmonelelor este complexă, fiind recunoscute trei antigene: *antigenele „O"* somatice, care sunt complexe lipopolizaharidice, termostabile, codificate cromozomial, cu specificitate de grup; *antigenele „H"* flagelare de natură proteică, care sunt termolabile, puternic antigenice, cu specificitate de tip. Spre deosebire de alte salmonele la care antigenul H prezintă variaţia de fază (H1 şi H2), serovarul *Typhi* are o singură fază (H1) (2) şi *antigenele „Vi"* de înveliş prezente numai la serovarurile *Typhi* şi *Paratyphi*. Aceste antigene reprezintă substratul de fixare al bacteriofagilor, având rol în tipizarea tulpinilor serovarului *Typhi*. Intervin în virulenţă, prezenţa lor inhibă opsonizarea bacteriilor, împiedicând astfel fagocitoza. Pe baza acestor antigene, salmonelele, conform schemei lui White-Kauffman căreia i s-au adus mai multe modificări, se împart în mai multe grupuri, salmonelele majore (*S.* ser. *Typhi*, *Paratyphi* A, B, C) făcând parte din grupurile D1, A, B şi C1 (44).

Rezistenţa salmonelelor în mediul extern este mare, supravieţuind perioade variabile de timp pe diverse suporturi materiale. Astfel, pe solul contaminat, *S.* ser. *Typhi* supravieţuieşte în jur de 10 săptămâni, pe zarzavaturi şi fructe câteva zile, pe rufărie 14 zile. Persistenţa de lungă durată în apă (30 zile în apa de profunzime, 8-10 zile în apele de canal, 2-3 luni în gheaţă) are o deosebită semnificaţie epidemiologică. În lapte, unt, brânzeturi rezistă 1-3 săptămâni (40). Temperatura de 60°C reduce cu 90% numărul germenilor viabili în 30-40 minute. Decontaminantele uzuale (fenol, formol, glutaraldehidă în concentraţii de lucru) distrug *S.* ser. *Typhi* în 30 minute până la 2 ore, decontaminaţii pe bază de clor sunt activi la concentraţii de 150-250 ppm clor activ, iodoforii au acţiune bactericidă şi mai marcată, la concentraţii de 25-50 ppm iod (2).

În ceea ce priveşte rezistenţa la antibiotice, s-a remarcat o creştere a numărului de tulpini rezistente la tetraciclină, cloramfenicol şi ampicilină, în schimb rata mutantelor rezistente la chinolone este mică (38). Rezistenţa este consecinţa presiunii selective a antibioticelor, respectiv a capacităţii salmonelelor de a achiziţiona plasmide care poartă gene care mediază rezistenţa. La creşterea numărului de tulpini de *Salmonella* rezistente la antibiotice a contribuit şi practica de adăugare de antibiotice ca factori nespecifici de creştere la hrana animalelor (39).

Virulenţa este mecanismul principal de agresiune al salmonelelor şi constă în capacitatea de *aderare* la enterocit prin intermediul fimbriilor, adezinelor de

suprafaţă sau a hemaglutininelor; de *internalizare* controlată cromozomial şi de *multiplicare* în celula-gazdă. Plasmidele de virulenţă stimulează multiplicarea excesivă şi rapidă a salmonelelor. Factorul principal de virulenţă al *S.* ser. *Typhi* şi *S.* ser. *Paratyphi* este antigenul „Vi". Toxigeneza salmonelelor este asigurată de exotoxine (enterotoxina şi citotoxina), care blochează mecanismele energetice şi inhibă sinteza proteică şi de endotoxine.

Salmonelele sunt ubicvitare în mediul înconjurător, fiind prezente la animale: porcine, bovidee, peşti, reptile, păsări, diverse specii de broaşte-ţestoase şi chiar la insecte. Deoarece febra tifoidă este o afecţiune specific umană, nu s-a putut realiza un model experimental; tulpinile de *S.* ser *Typhi* sunt avirulente pentru şoareci. *S.* ser *Typhimurium* produce însă la şoareci un sindrom asemănător febrei tifoide (17, 23). Pe culturi de celule infectate cu asemenea tulpini s-au putut studia mecanismele de patogenitate, fiind precizată participarea celulelor epiteliale mucoase, a macrofagelor locale şi a celulelor M în internalizarea, multiplicarea şi, ulterior, trecerea în circulaţia sistemică a germenilor (11).

Doza minimă infectantă a fost estimată prin studii mai vechi efectuate pe voluntari umani. S-a crezut iniţial că este nevoie pentru inducerea febrei tifoide de doze mari de germeni (10^3-10^7 organisme vii). Investigaţii relativ recente au demonstrat că sunt necesare doze mai mici, doze care diferă în funcţie de serovarul de *salmonella*. Astfel, serovarurile *Typhimurium* şi *Typhi* au nevoie de o doză infectantă mică pentru a produce infecţia la om (10^2-10^3 germeni), în timp ce salmonelele adaptate la animale, cum este serovarul *Pullorum*, produc infecţia la om destul de rar şi numai dacă sunt ingerate cantităţi mari de germeni, de peste 1 miliard (39).

Procesul epidemiologic

Sursele de agenţi patogeni sunt umane şi sunt reprezentate de bolnavi şi purtători. *Bolnavul* cu febră tifoidă este sursă de germeni în toate stadiile bolii. Localizarea fiind în principal ileală, excreţia de bacil tific se face mai ales prin materiile fecale, prin care sunt eliminaţi un număr foarte mare de germeni (1-10 miliarde pe gram materii fecale). Izolarea *S.* ser. *Typhi* este posibilă şi din alte produse: urină, bilă, aspirat de măduvă osoasă, sânge etc., procentul de izolare fiind în funcţie de fazele de evoluţie a bolii. Astfel, din materiile fecale *S.* ser. *Typhi* se izolează în 80% din cazuri în săptămânile 2-4 de boală; după această perioadă, procentul de izolare scade sub 50%; din aspirat de măduvă osoasă izolarea se face în 80-90% din cazuri în săptămânile 2-4; din sânge, izolarea se face în primele două săptămâni, iar din urină, procentul de izolare este mai mic, de maximum 25% în săptămânile 2-3 de boală (39).

Purtătorii de germeni. *Purtătorii preinfecţioşi* sunt eliminatori de bacil tific în perioada de incubaţie a febrei tifoide, cu 3-7 zile înainte de debut; *purtătorii foşti bolnavi* pot să fie excretori temporari până la 3-4 luni după vindecarea clinică sau excretori cronici când eliminarea se prelungeşte peste 6 luni, eliminarea putând fi intermitentă sau continuă. Purtătorul fost bolnav cronic poate să disemineze germenul, deseori intermitent, ani de zile, chiar toată viaţa (22). Purtătorii cronici pot fi şi eliminatori urinari, ponderea lor fiind de 0,2-3%, pondere care poate ajunge la 5% în zone endemice de schizostomiază. Durata de excreţie a purtătorilor diferă în funcţie de tipul clinic de salmoneloză; după febră tifoidă, germenul se poate izola în peste 50% la 1 lună, în 20% la 2 luni şi în 10% după 3 luni de la vindecarea clinică. Deşi la copii perioada de convalescenţă este mai lungă, în general ei nu devin purtători. Portajul după febra tifoidă se instalează în 2-3% din cazuri, după salmonelozele nontifoidice în mai puţin de 1%. Germenii pot rămâne cantonaţi în diverse organe, cu precădere la nivelul căilor biliare, de unde eliminarea se produce rar, aceşti purtători fiind denumiţi „criptici" (40). Starea de portaj pentru *S. ser. Typhi* este mai frecventă la femei (de 3 ori mai frecventă decât la bărbaţi), la cele de vârstă medie şi cu afecţiuni ale vezicii biliare (5). *Purtătorii sănătoşi*, denumiţi şi purtători „de contact", sunt persoane din anturajul bolnavilor, care nu fac boala, dar care elimină bacilii 7-14 zile, rareori câteva săptămâni. Eliminarea intestinală de *S. ser. Typhi* persistă de obicei atât timp cât persoana se află în contact cu sursa de germeni.

Modurile şi căile de transmitere. Transmiterea de *S.* ser. *Typhi* poate avea loc în *mod direct* prin contactul cu produsele patologice ale bolnavilor de febră tifoidă sau ale purtătorilor de germeni. Acest mod se întâlneşte frecvent în familii aglomerate şi în colectivităţi de asistenţă medico-socială, închisori, lagăre pentru refugiaţi. Cel mai frecvent este incriminat însă *modul indirect*, când pot interveni apa, alimentele, solul, obiectele contaminate, mâinile, muştele domestice contaminate. Apa contaminată este incriminată în 10-60% din cazurile de febră tifoidă apărute în zonele endemice de boală. Sunt contaminate, cel mai frecvent, bazinele naturale, fără a fi exclusă posibilitatea de contaminare a apei de adâncime sau chiar a apei de distribuţie centrală. *S.* ser. *Typhi* menţinându-şi viabilitatea la temperaturi scăzute, este posibilă transmiterea şi prin gheaţa preparată din apă contaminată (40). Rolul *alimentelor* de origine animală (lapte, brânzeturi, carnea de pasăre şi de porc, ouăle şi praful de ouă, moluştele) contaminate pe tot parcursul procesului de producţie de către om, rozătoare, muşte, sol, apă, obiecte, este deseori semnalat. Mâncărurile insuficient tratate termic sau care se consumă în stare naturală (maioneza, cremele, îngheţata) pot vehicula *S.* ser. *Typhi* sau alte salmonele (47). Supravieţuirea îndelungată a salmonelelor în medii hiperzaharate face din produsele de cofetărie o cale de transmitere a acestora. Alimentele de origine vegetală (legume, zarzavaturi, fructe), consumate crude, eventual cu adaosuri de maioneză, sub formă de salate, sunt deseori incriminate în transmiterea salmonelelor. *Obiectele*, îndeosebi vesela şi tacâmurile contaminate, sunt mai rar semnalate în transmiterea complexă, „în ştafetă", a salmonelelor. Deşi posibile, transmiterea *nosocomială* şi între homosexuali, prin practici sexuale aberante, sunt rareori semnalate (9).

Receptivitatea pentru salmonelozele majore este generală. Există însă unii factori individuali de apărare care induc o stare de rezistenţă a organismului: aciditatea şi motilitatea gastrică şi flora intestinală normală. Anomaliile acestor mecanisme cresc nu numai riscul de infecţie, dar şi severitatea bolii. Astfel, hipo- sau aclorhidria consecutivă utilizării de medicamente antiacide

sau cele care blochează receptorii de histamină H2, rezecția gastrică, vagotomia, evacuarea rapidă a conținutului stomacului, medicația antidiabetică influențând motilitatea și secreția gastrică, permit supraviețuirea salmonelelor la nivelul stomacului. Modificarea biocenozei intestinale posttratament antibiotic, administrarea de purgative sau rezecția intestinală sunt alți factori de risc care cresc receptivitatea pentru infecțiile salmonelozice.

Cu toate că mecanismele de apărare ale gazdelor față de infecția cu *Salmonella* nu sunt complet elucidate, observațiile clinice au demonstrat că distrugerea germenilor de către macrofage activate are un rol important. În consecință, boli ca anemiile, malaria, histoplasmoza, disgamaglobulinemiile, neoplasmele, transplantele de organe sunt asociate cu posibilitatea de a se contracta infecția. Risc mărit de infecție prezintă și persoanele HIV+ sau cu SIDA (10). Suprainfecțiile salmonelozice la acești pacienți sunt grave, putând apărea frecvent meningite, abcese pulmonare, artrite septice, abcese cerebrale. În zone endemice, rata febrei tifoide și a febrelor paratifoide la persoane HIV+ atinge valori de 60 de ori mai mari decât la populația generală (14).

Receptivitatea este maximă la copiii și tinerii din zonele endemice, pentru ca, în cele cu incidență redusă, receptivitatea să fie omogenă la toate grupurile de vârstă. Imunitatea postinfecție este variabilă, fiind durabilă la persoanele care au trecut prin boala tipică și tranzitorie în cazul manifestărilor atipice.

Factorii favorizanți cei mai importanți sunt cei *economico-sociali* (lipsa sau neglijarea deprinderilor igienice, aglomerațiile, deplasările de populație, salubrizare deficitară, lipsa apei potabile) și cei *naturali* (ploi torențiale, dezgheț brusc, inundații). Factorii naturali favorizează sezonalitatea de vară-toamnă a bolii pentru zonele temperate, în paralel cu înmulțirea muștelor, consumul de zarzavaturi și fructe crude și temperaturile ridicate care afectează calitatea alimentelor perisabile.

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Procesul epidemiologic al salmonelozelor majore (tifoidice) are intensitate variabilă, în funcție de salubrizarea și igienizarea zonei, de asigurarea potabilității apei și existența, respectiv ponderea purtătorilor de germeni. *Manifestarea sporadică* este actualmente preponderentă în cele mai multe zone ale globului, inclusiv în România. În țările dezvoltate economic, febra tifoidă apare sporadic la voiajorii care se deplasează în zone endemice. Din cele aproximativ 2.600 cazuri de febră tifoidă din SUA din perioada 1975-1984, peste 62% din pacienți au fost turiști (46). Reducerea marcată a formelor severe de boală, precum și atipismul clinic pot da aspectul de „sporadicitate falsă". *Endemicitatea* este caracteristică unor țări ca: India, Peru, Pakistan, Chile, Haiti, zone în care rata de atac cea mai ridicată se înregistrează la copii. În afara factorilor socioeconomici și de cultură sanitară, în apariția manifestărilor endemice un rol important revine purtătorilor cronici. *Epidemiile* de febră tifoidă au fost frecvente în trecut, actualmente sunt puțin frecvente și de mică amploare. Cataclismele sociale și naturale, cu precădere în țări subdezvoltate, pot crea condiții pentru epidemii mai extinse prin apă, alimente contaminate sau prin modul de viață neigienic (42). Epidemiile prin apă contaminată sunt în general explozive, cu evoluție scurtă, cazurile sunt superpozabile teritoriului de distribuție a apei. Pot avea și o evoluție trenantă, simulând endemia, și se pot complica eventual cu cazuri „de contact". Epidemiile prin alimente contaminate au extindere mai redusă, apar în familii sau colectivități. Epidemiile prin modul de viață neigienic apar, de obicei, în anturajul purtătorilor cronici neidentificați, în condițiile existenței unor grupuri de receptivi și ale nerespectării măsurilor de igienă. Asemenea epidemii, de mică amploare, pot să constituie „coada" unei epidemii prin apă contaminată.

Pun probleme și devin tot mai îngrijorătoare epidemiile cauzate de *S.* ser. *Typhi*, tulpini multirezistente la antibiotice și înregistrate în unele zone din America de Sud și Asia (32). Caracterizarea fenotipică (lizotipia, biotipia), dar mai ales determinarea profilului plasmidic, a aceluia de restricție a ADN sau ribotipia, permit stabilirea sursei, filiația cazurilor și cunoașterea procesului epidemiologic în evoluția epidemică. Terapia antibiotică a redus fatalitatea febrei tifoide sub 1%, în schimb recăderile au devenit mai frecvente (10-15%).

Semne clinice de recunoaștere

Febra tifoidă evoluează, de obicei, autolimitant, în formele medii fiind recunoscute toate etapele ciclului de evoluție. *Incubația* are o durată de 7-21 zile, cu o medie de 14 zile, *invazia* durează 7 zile, *debutul* este insidios, cu febră treptat ascendentă, însoțită de oboseală progresivă, cefalee și curbatură, inapetență, insomnii sau, din contră, somnolență, scaune moi cu aspect verzui, abdomen discret sensibil, splenomegalie. *Perioada de stare*, cu o durată de aproximativ 12-14 zile, începe cu apariția petelor lenticulare localizate pe peretele anterior al abdomenului și pe toracele inferior, însoțite de febră în platou, scaune diareice, abdomen sensibil și meteoric, splenomegalie. *Perioada de declin* se traduce prin scăderea treptată a febrei, remisia simptomatologiei și ameliorarea stării generale, iar *convalescența* marchează revenirea la normal, în funcție de severitatea bolii durând de la 7-14 zile la mai multe săptămâni.

Febrele paratifoide au manifestări clinice asemănătoare febrei tifoide, dar de intensitate mai redusă, după cum și perioada de incubație este mai scurtă. Manifestările clinice ale infecțiilor cauzate de salmonelele majore și minore pot fi clasificate în patru mari sindroame: gastroenterite, febrele enterice, bacteriemie cu sau fără metastaze, stare de purtător (19, 39) (Tabelul II).

Diagnosticul bacteriologic. Pornind de la produsele patologice (materii fecale, lichid de vărsătură) sau de la alimente, se practică însămânțarea pe medii uzuale de îmbogățire și selective, iar ulterior identificarea biochimică și caracterizarea fenotipică prin metode clasice (serotipia, biotipia, lizotipia, antibiotipia) sau prin metode moleculare (profil plasmidic, profil de restricție a ADN plasmidic, RFLP al ADN genomic prin câmp pulsator, ribotipia) (36, 38). *Diagnosticul serologic* se bazează pe analiza cantitativă a anticorpilor anti-O și anti-H prin reacția Widal, care are însă o sensibilitate și specificitate reduse. Testul este potențial util în febra tifoidă sau în infecții sistemice cronice (osteomielită) (15). Anticorpii de tip IgG și IgM pot fi evidențiați prin tehnicile: ELISA, CEF, RIA sau prin reacția de coaglutinare.

Tabelul II
Sindroamele clinice induse de salmonele (după Shere – 39)

Sindromul	Serotipul implicat	Principalele semne clinice
Gastroenterită	*S. typhimurium* *S. enteritidis* *S. newport* *S. anatum*	Febră moderată, greață, vărsături, diaree, disconfort abdominal (10, 13, 20, 29).
Febrele enterice (febra tifoidă și febrele paratifoide)	*S. typhi* *S. paratyphi A* *S. paratyphi B* *S. paratyphi C*	Febră prelungită, cefalee, mialgii, greață, constipație sau diaree, erupții tegumentare lenticulare, hipertrofia SRE, infecții metastazice (8, 24, 38, 42, 44). Complicații: perforații intestinale, hepatite, pericardite, meningite, colecistite (12, 16, 19).
Bacteriemie cu sau fără infecții metastatice	*S. typhimurium* *S. choleraesuis* *S. heidelberg*	Febră, eventual greață, vărsături, posibil diaree, posibil infecții cardiovasculare. Infecții metastatice: osoase (artrite supurative, osteomielită), oculare (conjunctivite), infecții ale SNC (meningite, abcese cerebrale), colecistite, abcese pulmonare (10, 39).
Purtător cronic	*S. typhimurium*	Asimptomatic

Prevenția

Prevenția generală include: supravegherea epidemiologică a unor grupuri populaționale pentru depistarea stării de purtător cronic (persoanele din sectoarele de alimentație publică, zootehnic, de aprovizionare cu apă, personalul medical sau de îngrijire din unitățile de copii și unități cu profil special); izolarea „morală" a purtătorilor, instruirea lor în vederea conștientizării riscului de transmitere a bacilului tific în anturaj și limitarea accesului lor în unități cu risc epidemiologic până la rezolvarea medicamentoasă a portajului; respectarea normelor de igienă privind calitatea surselor de apă potabilă (clorinarea apelor din sistemele centralizate de alimentare cu apă, amplasarea corectă a fântânilor și controlul apei de adâncime); îndepărtarea corectă a reziduurilor și salubrizarea localităților; asigurarea igienei alimentare și a alimentației (asigurarea condițiilor igienice privind transportul, depozitarea și distribuția alimentelor, controlul bacteriologic la angajare și periodic al manipulatorilor de alimente); instruirea populației privind lanțul epidemiologic al bolii; decontaminarea, dezinsecția, deratizarea periodică în colectivități sau așezări umane cu risc și analiza periodică a morbidității prin BDA și a particularităților tulpinilor de salmonele circulante (5, 31, 40).

Prevenția specială. Antibioticele nu sunt folosite în scop prevențional nici chiar la contacți. Se poate apela la cefalosporină de generația III-a pentru „sterilizarea" purtătorilor cronici. *Prevenția specifică.* Vaccinoprevenția este alternativa prin care se poate realiza protecția grupurilor populaționale cu risc mărit pentru febră tifoidă, cu toate limitele legate de reactogenitatea și imunogenitatea vaccinurilor. Un vaccin ideal anti-*Salmonella* ar trebui să îndeplinească mai multe criterii: să inducă imunitate dublă, locală (intestinală) și sistemică; să asigure imunitate după o singură doză de vaccin; să poată fi administrat pe cale orală; să își mențină stabilitatea la condițiile din mediul ambiental fără a fi necesară refrigerarea, iar tulpina vaccinală să nu aibă posibilitatea de a redeveni virulentă (38). Nici unul din vaccinurile actualmente în uz nu îndeplinește toate aceste cerințe.

Cele mai utilizate vaccinuri până în prezent sunt: *vaccinul preparat din S. typhi omorâtă* prin căldură sau cu formol, vaccin cu administrare subcutanată. Eficiența a fost estimată la 51-77% pentru o perioadă de 2,5-3 ani (21, 25). Este frecvent reactogen, producând o serie de reacții sistemice (febră, cefalee, stare de rău) și locale (durere, tumefacție, impotență funcțională). În afara vaccinului monovalent, mai ales în trecut, au fost utilizate și trivaccinurile (anti-febră tifoidă și paratifoidă A și B), dar valoarea imunogenă incertă a componentelor paratifice A și B a fost motivul pentru care s-a renunțat la ele. Un alt tip de vaccin este *vaccinul viu atenuat* preparat din tulpinile Ty-21a, lipsite de antigene de virulență Vi. Este comercializat sub formă de drajeuri sau liofilizată, reconstituirea acestuia făcându-se în momentul utilizării (4). Se administrează pe cale orală, prezintă deplină siguranță, nu induce reacții adverse semnificative (21). Nu se administrează la copii sub 6 ani, respectiv la persoane imunocompromise. Eficiența vaccinului apreciată în cercetările epidemiologice efectuate în Chile și Egipt a fost de 29-96%, pe o perioadă de 2 ani (28, 41). Pentru întreținerea imunității se recomandă revaccinări. Al treilea vaccin este *vaccinul polizaharidic Vi*, cu administrare parenterală (1 doză), un vaccin cu imunogenitate bună. Studiile epidemiologice și clinice efectuate în Nepal și Africa de Sud au demonstrat o protecție de 75% pentru mai mult de 17 luni, respectiv de 65% pentru 2 ani (1, 26, 27). Reacțiile adverse sunt minore și apar în procente relativ mici (în jur de 10%) (Tabelul III).

Tabelul III
Vaccinurile anti-*Salmonella typhi* mai frecvent utilizate (după Sallustino – 38)

Tipul de vaccin	Eficiența	Modalitate de administrare	Reacții adverse
Vaccin preparat din tulpini omorâte	51-77% pentru 2,5-3 ani	2x0, 5 ml; revaccinare la fiecare 3 ani, adm. s. c	Fenomene generale (febră, cefalee, stare de rău) Fenomene locale (tumefacție, durere)
Vaccin preparat din tulpini Ty-21a vii atenuate	29-96% pentru 2 ani	4x1 capsulă timp de 4 zile adm. orală	Nu induce reacții adverse semnificative
Vaccin polizaharidic Vi	65-73% pentru cel puțin 17 luni	1 doză; revaccinare la fiecare 2 ani, adm. i.m.	Febră, cefalee de mică intensitate, eventual fenomene locale

Persoanele care pot beneficia de vaccinare sunt cele din anturajul purtătorilor de *S.* ser *Typhi* şi cele cu risc ocupațional (personalul medical, copiii sau personalul de deservire din unitățile cu profil medico-social, personalul din serviciile de salubrizare).

Vaccinarea se practică, preponderent, în zonele endemice sau calamitate. Sunt în curs de elaborare şi experimentare vaccinuri ameliorate: *vaccinuri* preparate din *mutanți* obținuți prin inginerie genetică sau *vaccinuri atenuate* conținând tulpini de *Salmonella* care au abilitatea de a *purta antigene ale unor patogeni umani*. S-au folosit tulpini de *Salmonella* mutante, cu mutanții *aro*, *cya* sau *crp*, mutații ale locusurilor implicate în protecția salmonelelor față de acțiunea bactericidă a proteinelor-gazdă sau a genelor care codifică histidin kinaza proteinei membranale (7). Tulpinile vii atenuate de *Salmonella* au capacitatea de a purta antigene eterologe. Genele care codifică asemenea antigene pot fi inserate în plasmide şi introduse ulterior în *tulpini de Vaccinia*. Este de aşteptat ca administrarea vaccinurilor conținând astfel de tulpini recombinante să inducă un răspuns imun atât față de proteina străină, cât şi față de tulpina vaccinală (6, 21).

Combaterea

În focarul de febră tifoidă sau de febre paratifoide se impune efectuarea anchetei epidemiologice prin care să se facă identificarea sursei de agent patogen, a modurilor şi căilor de transmitere; depistarea precoce a bolnavilor, inclusiv a celor cu forme atipice; izolarea, prin spitalizare, a bolnavilor şi a suspecților; supravegherea epidemiologică, clinică şi cu laboratorul a contacților; decontaminarea continuă a produselor patologice ale bolnavului şi decontaminarea terminală; declararea individuală a cazurilor; externarea bolnavilor se face după ce 3 coproculturi sunt negative (la 7, 12 şi 17 zile de apirexie), eventual bilicultură; convalescentul va fi urmărit prin 6 coproculturi efectuate la interval de 2 luni, în primul an de externare. Pozitivitatea a cel puțin una din coproculturi indică statusul de purtător de *S.* ser. *Typhi*. Pentru persoanele din unități cu risc epidemiologic crescut sunt necesare şi biliculturi, respectiv seroreacția Vi, în funcție de rezultatul cărora se va lua sau nu în evidență purtătorul de *S.* ser. *Typhi*.

Salmonelozele minore

Salmonelozele minore sunt cauzate de cele aproximativ 2.000 serotipuri şi variante de salmonele nontifoidice, sunt germeni patogeni pentru animale şi oportunişti pentru om, cele mai implicate în patologia umană fiind *S. ser. Typhimurium, S. Enteritidis, S. Choleraesuis* şi *S. Dublin*. Ajunse pe cale orală în intestin, penetrează mucoasa acestuia, se multiplică în submucoasă, de unde diseminează, pe cale circulatorie, producând uneori infecții sistemice.

Procesul epidemiologic

Sursele de agenți patogeni sunt reprezentate de animalele şi păsările domestice şi sălbatice: porcine, bovidee, galinacee, rațe, câini, pisici, unele reptile, broaşte țestoase etc. Omul intervine rar ca sursă de salmonele. Aceasta se poate produce prin manipularea sau prepararea alimentelor de către purtătorii preinfecţioşi, sănătoşi sau convalescenți. Contagiozitatea surselor umane este prezentă pe toată durata bolii acute şi în convalescență.

Întreținerea infecțiilor salmonelozice la animale se realizează prin utilizarea alimentelor furajate care au la bază carnea, inclusiv cea de peşte, contaminată, la care se mai adaugă intervenția rozătoarelor şi a unor insecte.

Modurile şi căile de transmitere. *Modul direct* se realizează prin contactul nemijlocit cu animalele bolnave. *Modul indirect* recunoaşte ca principale elemente de transmitere alimentele provenite de la animale bolnave sau cele contaminate cu materii fecale de la o sursă de *Salmonella* (22). *S.* ser. *Enteritidis* se transmite mai ales prin ouă. A fost documentat faptul că 1 din 10.000 de ouă cu coaja intactă sunt contaminate (45). Praful de ouă pasteurizat are un risc de transmitere mai mic.

Receptivitatea este mai ridicată la vârstele extreme, ca şi la persoanele imunosupresate sau la cele supuse tratamentului oral cu antibiotice. Infecțiile cu *S.* ser. *Typhimurium* şi S. *Enteritidis* sunt de 20-100 de ori mai

frecvente la pacienți cu SIDA sau la persoane HIV+ decât infecțiile survenite la populație, în general.

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Se pot semnala manifestări *sporadice*, *endemice* și *epidemice*. Epidemiile de diaree sunt frecvente în anotimpul cald, pentru zonele temperate, dar este posibilă și evoluția epidemică de tip nosocomial, îndeosebi în secții de nou-născuți și sugari sau în unități care spitalizează pacienți cu handicap psihic unde transmiterea se poate realiza prin alimente, mâini sau obiecte contaminate, iar rata fatalității poate fi și de șapte ori mai mare decât în alte colectivități.

Semne clinice de recunoaștere

Principala manifestare clinică este gastroenterita, care debutează după o *incubație* de câteva zile cu fenomene digestive (greață, vărsături, disconfort abdominal), însoțite de febră moderată. Infecțiile cu *S.* ser. *Typhimurium*, *S. Choleraesuis*, *S. Heidelberg* pot evolua și sistemic, fenomenelor digestive alăturându-li-se endocarditele, miocarditele, pericarditele, arteritele, perforările valvelor, artritele supurative, osteomielita, conjunctivita, meningita, abcesele cerebrale și pulmonare (10, 13, 20, 29, 39). *S.* ser. *Typhimurium* poate să inducă, în anumite circumstanțe, starea de purtător sănătos cronic (39).

Prevenția

Prevenția generală are la bază respectarea măsurilor de igienă individuală, de colectivitate și alimentară și supravegherea epizootologică a fermelor de animale, abatoarelor, fabricilor de nutrețuri concentrate etc. *Prevenția specială.* Antibioticele nu sunt recomandate pentru utilizare în scop prevențional, deoarece ar putea prelungi starea de contagiozitate. *Prevenția specifică.* Există un *vaccin candidat* preparat din tulpini mutante ale *S.* ser. *Typhimurium*, care necesită încă experimentări.

Combaterea

Măsurile de combatere se adresează bolnavilor și constau în efectuarea anchetei epidemiologice, izolarea, raportarea, supravegherea contacților și a convalescenților (urmărirea celor care provin din sectoare cu risc și reprimirea lor în activitate numai după negativarea a trei coproculturi) și efectuarea decontaminării continue și terminale, alimentul contaminat fiind scos din consum.

Bibliografie

1. Acharia I.L., Lowe C.U., Thapa R. *et al.*: Prevention of thyphold fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi*; *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 101-103.
2. Bărzoi D., Meica S., Neguț M.: *Toxiinfecții alimentare*; Ed. Diacon Coresi, București, 1999, 226-262.
3. Bergey's *Manual of determinative bacteriology*; Holt J.G.; ediția a IX-a, Wiliams and Wilkins, Baltimore, 1994, 186-187.
4. Black R.E., Levine M.M., Ferreccio C. *et al.*: Efficacy of one or two doses of Ty 21a *Salmonella typhi* vaccine in enteric coated capsules in a control field trial; *Vaccine*, 1990, 8, 81-85.
5. Bocșan I.S.: Salmonelozele. În: *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*; sub red.: Bocșan I., Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 1999, 480-484.
6. Chatfield S.N., Strugnell R.A., Dougan G. *et al.*: Live salmonelae as vaccines and carriers of foreign antigenic determinants; *Vaccine*, 1989, 7, 495-498.
7. Chatfield S.N., Fairweather N., Charles I. *et al.*: Construction of a genetically defined *Salmonella typhi* Ty2 aro A aro C mutant for the engineering of a candidate thypoid-tetanus vaccine; *Vaccine*, 1992, 10, 53-61.
8. Chitan M.: *Boli infecțioase*; Ed. Național, București, 1999, 281-297.
9. Dritz S.K., Braff E.H.: Sexually transmitted typoid fever; *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 1359-1365.
10. Dupont H.L.: Diarrhea and gastroenteritis. În: *Clinical infectious diseases. A practical aproach*; Root R.K. (coord.), Oxford University Press, 1999, 581-588.
11. Galan J.E., Ginocchio C., Costeas P.: Molecular and functional characterization of the *Salmonella* invasion gene InvA: homology to InvA to members of a new protein family; *J. Bacteriol.*, 1992, 174. 4338-4341.
12. Geyik M.F.: Evaluation of 134 cases of salmonellosis; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6, 40-41.
13. Gomez T.M., Motarjemi Y., Miyagawa S. *et al.*: Footborne salmonellosis; *World Health Statistics Quarterly*, 1997, 50, 81-89.
14. Gotuzzo E., Frisancho O., Sanchez J. *et al.*: Association between the acquired immunodeficiency syndrome and infection with *Salmonella typhi* or *Salmonella paratyphi* in an endemic typhoid area; *Arch. Intern. Med.*, 1991, 151, 381-389.
15. Hamze M., Naboulsi M., Vincent P.: Evaluation du test de Widal pour le diagnostic de la fièvre typhoïde en Liban; *Pathologie-biologie*, 1998, 46, 613-616.
16. Hazouard E., Ferrandière M., Cattier B. *et al.*: Choc septique avec coma révélateurs d'une fièvre typhoïde; *Presse Méd.*, 1998, 25, 1275-1276.
17. Hormaeche C.H.: Natural resistance to *Salmonella typhimurium* in different inbred mouse strains; *Immunology*, 1979, 37, 311-315.
18. Hornick R.B.: Typhoid fever. În: *Bacterial infections of human. Epidemiology and control*; Evans A.S., Feldman H.A. (coord.), Plenum Medical Book Co., Londra, 1982, 659-675.
19. Hovette P., Mbaye P.S., Burgel C. *et al.*: Pneumopathie excavée au cours d'une infection à *Salmonella typhi*: typhoïde pulmonaire?; *Presse Méd.*, 1998, 27, 1843-1844.
20. Ionescu G., Damian M., Lucinescu S.E. *et al.*: Profilul plasmidic, marker util in studierea unui focar de toxiinfecție alimentară cu *Salmonella enteritidis*; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, București, 1995, 40, 231-234.
21. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*; Ed. Polirom, Iași, 1995, 46-53, 205-208.

22. Ivan A., Azoicăi D., Grigorescu R.: *Epidemiologie generală şi specială*; Ed. Polirom, Iaşi, 1996, 81-87.
23. Jones J.B., Ghori N., Falkow S.: *Salmonella typhimurium* initiates infection by penetrating and destroying the specialized M cell of the Peyer's patches; *J. Exp. Med.*, 1994, 180, 15-19.
24. Jovanovic M., Komazec B., Rangelow M. *et al.*: Extraintestinal salmonelosis; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6, 44-45.
25. Kantele A., Arvilommi H., Kantele J.M. *et al.*: Comparison of human immune response to live oral, killed oraland killed parenteral *Salmonella typhi* vaccine; *Microbiol. Pathol.*, 1991, 10, 117-122.
26. Keitel W.A., Bond N.L., Zahradnik J.M. *et al.*: Clinical and serological responses following pimary and booster immunization with *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccines; *Vaccine*, 1994, 12, 195-199.
27. Klugman K.P., Gilbertson I.T., Koornhof H.J. *et al.*: Protective activity of Vi capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever; *Lancet*, 1987, 330, 1165-1167.
28. Levine M.M., Ferreccio C., Black R.E. *et al.*: Large-seale field trials of Ty 21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsule formulation; *Lancet*, 1987, 1, 1049-1051.
29. Lima A.A., Moore S.R., Baeboza M.S. *et al.*: Persistent diarrhea signals a critical period of increased diarrhea burdens and nutritional shortfalls: a prospective cohort study among children in northeastern Brazil; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 1643-1651.
30. Lukas D.: Antimicrobial resistance in *Salmonella* spp; *Clin. Microbiol. Infect.*, 2000, 6, 43-45.
31. Măgureanu E., Busuioc C., Bocârnea C.: Febra tifoidă. În: *Practica epidemiologică în bolile transmisibile*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1988, 380-385.
32. Mermin J.H., Villar R., Carpenter J. *et al.*: A massive epidemic of multidrug-resistant typhoid fever in Tajkistan associated with consumption of municipal water; *J. Infect. Dis.*, 1999, 179, 1416-1422.
33. Mitov I., Denchev V., Linde K.: Humoral and cell-mediated immunity in mice after immunization with oral vaccines of *Salmonella typhimurium.* Auxotrophic mutants with attenuating markers; *Vaccine*, 1992, 10, 61-67.
34. Neguţ M.: Familia *Enterobacteriaceae*. Genul *Salmonella*. În: *Bacteriologie medicală*; sub red.: Bâlbâie V., Pozsgi M.; Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 285-314.
35. Neguţ M.: Identificarea familiei *Enterobateriaceae*. În: *Tratat de microbiologie clinică*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 698-712.
36. Neguţ M.: Identificarea genului *Salmonella*. În: *Tratat de microbiologie clinică*; sub red.: Buiuc D. şi Neguţ M.; Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 727-737.
37. Popa M.: *Microbiologie generală şi microbiologie specială*; Concept Publishing House, Bucureşti, 1999, 159-163.
38. Sallustino S., Rubin R.H., Goldenberg M.B.: *Salmonella*. În: *Infectious diseases*; Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), Saunders Co., Philadelphia, 1998, 1796-1803.
39. Shere K.D., Goldberg M.B., Rubin R.H.: *Salmonella* infections. În: *Infectious diseases*; Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), Saunders Co., Philadelphia, 1998, 699-712.
40. Teodorovici Gr.: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 84-103.
41. Vahdan M.H., Serie C., Cerisier Y. *et al.*: A controlled field of live *Salmonella typhi* strain Ty 21a oral vaccine against typhoid: three-year results; *J. Infect. Dis.*, 1982, 145, 292-298.
42. Valenciano M., Baron S., Fisch A. *et al.*: Investigation of concurrent outbreak of gastroenteritis and typhoid fever following a party an a floating restaurant, France; *Am. J. Epidemiol.*, 2000, 152, 934-939.
43. Vaida T., Texe E., Burta L.: Enterobacterii din genurile *Salmonella*, *Shigella* şi *Yersinia* cu rol etiologic în boala diareică acută; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1996, 41, 33-36.
44. Voiculescu M.: Salmoneloze. Febra tifoidă. Febrele paratifoide. În: *Boli infecţioase*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1989, 426-460.
45. *** Center for Disease Control and Prevention Update: *Salmonella enteritidis* infections and Shell eggs in United States; *MMWR*, 1990, 39, 909-911.
46. *** Center for Disease Control and Prevention: Summary of notifiable deseases United States, 1993; *MMWR*, 1994, 42, 50-62.
47. *** Center for Disease Control and Prevention: Outbreak of *Salmonella enteritidis* associated with nationally distributed ice cream products – Minnesota, South Dakota and Wisconsin 1994; *MMWR*, 1994, 43, 740-742
48. *** *Anuar de statistică sanitară*, Centrul de Calcul al Ministerului Sănătăţii şi Familiei, Bucureşti, 2000, 64-65.

Toxiinfecția alimentară cu *Salmonella*

Constantin Ciufecu

Date generale

Salmonelele sunt bacterii Gram negativ, ubicvitare pe glob, prezente în intestinul mamiferelor (om, animale domestice și peridomestice), precum și al păsărilor, reptilelor, batracienilor și insectelor. În număr impresionant și mereu crescând, prin punerea în evidență a altor și a altor serotipuri și serovariante, salmonelele au un circuit natural între specia umană și animale, întreținut de ambele părți și influențat de o multitudine de factori, printre care alimentele și furajele contaminate cu salmonele joacă un rol major, cu pondere variabilă. Rolul omului din punctul de vedere al contaminării alimentelor și furajelor depinde mai ales de comportament și de abaterile de la normele de igienă, pe întregul lanț pe care-l parcurge alimentul de la materia primă, manipulare, transport, stocare și prelucrare finală, forma sub care ajunge la consumator; comparativ cu rolul animalelor, rolul contaminant al omului (aliment, furaje, mediu) este mult mai redus ca importanță. În ultimele patru-cinci decenii, explozia demografică și industrializarea au propulsat salmonelele pe primul loc, printre germenii patogeni pentru om care pot contamina alimentele și mediul extern, reflectându-li-se prezența nu numai în cazurile sporadice de boală diareică acută infecțioasă, ci și în focarele de toxiinfecție alimentară salmonelozică. Mediul ambiant, comun omului și animalelor, este la rândul lui permanent poluat microbiologic (apele de suprafață, de mică profunzime etc.), efluenții (apele fecaloid-menajere) așezărilor umane și cei proveniți din crescătorii insuficient sau deloc neutralizate fiind utilizați, ca atare sau în amestec cu apele de suprafață în care sunt deversate, în agricultură și horticultură. Datele necesare analizei epidemiologice provin din indicatorii de mortalitate și morbiditate. Mortalitatea determinată de salmoneloze nu se raportează etiologic, cunoașterea bazându-se pe analiza certificatelor de deces, pe sistemele de supraveghere santinelă sau pe investigații și studii epidemiologice; indicatorii variază între 0,5 și 1,4%, în funcție de țară și zonă. Cauza deceselor, așa cum este trecută în certificate, nu reflectă diagnosticul bacteriologic, mai mult, decesele prin salmoneloze (cazuri sporadice sau focare de toxiinfecții alimentare) pot fi mascate de diagnostice ca septicemie, meningită etc. Morbiditatea este cunoscută mai mult sau mai puțin corect, în funcție de țară, zonă (boală diareică acută infecțioasă sau focare de toxiinfecție). Ar fi de dorit ca sistemul să evidențieze prin rapoarte periodice (săptămânale, lunare) salmonelele izolate de la om, ca și pe cele de la animale, din alimentele de origine animală (sectorul veterinar). Se mai adaugă rapoartele laboratoarelor de diagnostic. Limitele sistemului sunt reprezentate de neraportarea cazurilor asimptomatice, a celor fără confirmare bacteriologică, a celor neprezentate la medic și neluate deci în evidență. Se consideră în SUA că raportarea salmonelozelor confirmate variază între 1 și 5%. Studiile, limitate în timp și spațiu, furnizează, de asemenea, date incomplete. Cele mai aproape de realitate rămân investigațiile în focarele de toxiinfecție alimentară.

Agentul etiologic

Genul *Salmonella*, inclus în marea grupă a germenilor intestinali, face parte din familia *Enteriobacteriaceae*. Sunt germeni Gram negativ, de regulă mobili, nesporulați aerobi/microaerofili, caracterizabili prin: metabolizarea unor zaharuri cu (glucoza) sau fără producere de gaz, prezența unor enzime (catalaza, lizin și ornitin decarboxilaza), precum și absența altora (ureaza, fenilalanin deaminaza; nu produc indol acetilmetilcarbinol etc.). În practică, se utilizează încadrarea taxonomică, Le Minor și Popoff, care admite existența a două specii: *Salmonella enterica*, având 6 subspecii (*enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae*, *indica*), și *Salmonella bongari*. Pentru a evita confuzia cu denumirile atribuite prin schema Kauffmann-White, s-a convenit ca serovariantele unei specii să fie desemnate cu numele anterior scris cu caractere romane (nu italice), ex. *Salmonella enterica*, subspecia enterica serovarianta *Typhimurium* sau *Enteritidis*, *Typhi*, *Paratyphi* etc. Serovariantele subspeciei enterica sunt parazite pentru om și mamifere; aproape toate salmonelele nu au specificitate de specie. *Salmonella enterica*, subspecia *enterica*, cuprinde peste 1.400 serovariante din cele mai bine de 2.400 descrise. În ordinea frecvenței de izolare, după *S. enterica* se situează subspecia *salamae* (485 serovariante); *diarizonae* (321 serovariante) urmată de *arizonae* (94), *houtenae* (69) și *indica* (11). Cea mai mare importanță o are subspecia *enterica*, cu 1.435 serovariante (1997), care însumează peste 90% din izolările de la om; celelalte subspecii și specia *S. bongori* cu habitat în intestinul păsărilor și al animalelor cu sânge rece contaminează mediul, putând determina îmbolnăviri întâmplător și la om. Termenul de serotip se confundă în utilizare cu cel de serovariantă, deși cel de *serovar* este de preferat, pentru că discriminează „serotipurile" care au aceeași structură antigenică, dar se deosebesc biochimic (biochemotip), ca în cazul serotipului *Java* și *Para B*. În izbucnirile epidemice pe glob, au fost implicate 130 serovaruri, celelalte serovariante având o importantă secundară. În România au fost semnalate, în ultimele decenii, 98 serovariante, din care 21 cu frecvență mai mare în focare epidemice. Ca în Europa și SUA, serovariantele *Typhimurium* și *Enteritidis* au fost predominante.

Structura antigenică se caracterizează prin prezența antigenelor „O" somatice, complexe polizaharidice, termostabile. Pe baza antigenelor „O", Kauffmann le-a clasificat în 46 de grupuri. Antigenele „O" sunt codificate cromozomal. Antigenele „H", proteine structurale (flageline), antigenice și termostabile, au o reprezentare cromozomală dublă, cu reglare unică ce stă la baza variației de fază H_1 și H_2 (toată populația descendentă este mono- sau bifazică); antigenele H_1 sunt denumite specifice, cele H_2 nespecifice. Antigenele Vi (de virulență) au importanță în patogenitate (când există), în

diagnosticul bacteriologic şi în lizotipie (la serotipul *Tyhpi*). Circuitul salmonelelor în natură între om şi celălalt pol, cel animal, poate fi descris începând cu animalele folosite de om în consumul alimentar: domestice, de crescătorie, sălbatice şi animale importate, care pot vehicula germenii circulanţi din zonele de origine Contaminarea animalelor destinate consumului se face şi prin intermediul furajelor (exemplu tipic pentru distribuţia globală a salmonelelor), reprezentate de făinurile de carne, oase, măduvă, deşeuri animaliere apele, solul, mediul; insectele, rozătoarele contribuie şi ele la contaminarea animalelor. Etapa următoare este abatajul, carcasa, organele putând fi utilizate proaspete sau congelate, direct sau după procesare domestică, publică sau industrială. Veriga finală a lanţului o reprezintă omul şi alimentele utilizate în hrana zilnică, poluarea pe care o determină specia om (mediu, ape, preparare culinară) fiind nelipsită, dar mult mai redusă ca importanţă. Căldura mereu folosită la preparare şi conservare acţionează la peste 57°C, temperatură care reduce în 50 minute numărul unităţilor viabile cu 90%. E nevoie de atenţie la inducerea unui anumit grad de termorezistenţă dacă expunerile termice sunt sub 50°C, prin modificarea compoziţiei în acizi graşi ai membranei celulare şi a gradului de protecţie antitermică pe care-l conferă.

În medii care conţin proteine şi zaharuri, termorezistenţa creşte (zaharoză, grăsimi), supravieţuirea în mediu fiind deci favorizată. Temperatura de congelare (–20°C) nu omoară *Salmonella* (frigotehnie industrială). Salmonelele nu se mai multiplică la +2 şi +3°C, rămânând însă viabile, şi se dezvoltă între +4 şi +54°C; stocarea în vacuum la +4 şi +6°C nu inhibă multiplicarea. Nu se mai multiplică la +10 şi +11°C în atmosferă de CO_2 (20-50%). Tolerează pH-uri între 4,5 şi 9,5, cu un optim pentru multiplicare de pH 6,5-7,5. Acizii propionic şi acetic au capacitate inhibitorie mai mare decât acidul lactic şi citric, ceea ce atrage atenţia asupra securităţii alimentelor de fermentaţie naturală (derivatele laptelui crud, sucurile de fructe). Salmonelele se multiplică şi în alimentele sărate, 3-4% la 10-30°C. Uscăciunea nu este favorabilă supravieţuirii; dacă însă concentraţia în proteine este mare şi cea în electroliţi mică, aceasta se poate extinde ani de zile (praful de lapte, praful de ouă). Salmonelele nu rezistă sub valoarea unui pH de 4,5. Expunerile scurte la un pH de 5,5-6 pot induce toleranţă prin sintetizarea unor proteine de şoc, protectoare la nivelul membranei, a unor enzime, sisteme de transport ionic (K^+, Na^+, H^+), dar sunt mai rezistente la pH în faza staţionară. Decontaminanţii uzuali sunt activi: fenolul, permanganatul de potasiu, formolul (fumigaţia crescătoriilor de păsări); substanţele clorigene (100-250 ppm); iodoforii (25-50 ppm); glutaraldehida 1%. Salmonelele sunt rezistente la acţiunea detergenţilor. Surfactanţii amfoterici sunt activi. Compuşii cuaternari de amoniu acţionează ca detergenţi şi au acţiune bactericidă relativ redusă. Emergenţa rapidă a rezistenţei la antibiotice, în cazul salmonelelor patogene pentru om, este un fenomen îngrijorător şi global. Acestea sunt rezistente la tetracicline, ampicilină, trimetoprim-sulfmethoxazol, atenţia terapeuţilor fiind îndreptată către cefalosporine şi quinolonele fluorurate. Folosirea fără discernământ, în mediul veterinar şi uman (doze reduse în tratamentele veterinare stimulatorii şi preventionale), menţine ridicat riscul apariţiei şi extinderii emergenţei.

Patogenie. Salmonelele acţionează agresiv atât prin virulenţă, cât şi prin toxigenitate. Ingestia lor este urmată de penetrarea enterocitelor şi a foliculilor mezenterici. Mecanismul debutează cu ataşarea de enterocit, pe a cărui suprafaţă sunt localizaţi receptorii glicoproteici (pe glicocalix şi microvili). Ataşarea se face prin intermediul fimbriilor, al adezinelor sau al peptidelor induse de enterocit. Acelaşi mecanism stă la baza ataşării de celulele M prezente la suprafaţa plăcilor Peyer. După ataşare, citoplasma se evaginează apical în jurul bacteriilor, acestea internalizându-se prin pinocitoză. Adeziunea şi internalizarea sunt coordonate de un fragment identificat al cromozomului bacterian (40-50 Ks). Vacuolele care conţin bacteriile se translocă de la apex la polul bazal al celulei şi sunt eliberate în *lamina propria*, stadiu în care se mobilizează sistemul celular fagocitar. Procesul inflamator declanşat şi mediatorii tisulari vasodilatatori induc producerea de prostaglandine care blochează ciclul ATP celular, apariţia adenilat ciclazei şi formarea AMP ciclic, inactiv, care blochează resorbţia sodiului cu acumularea lichidului diareic în lumen, accelerarea peristaltismului şi apariţia crampelor, vărsăturilor şi diareei. În ceea ce priveşte cea de a doua componentă a patogenităţii, toxigenogeneza, salmonelele produc: exotoxine de tip enterotoxina termolabilă, proteică, cu configuraţie ca a enterotoxinei holerice şi cu acelaşi mecanism de activare, prin blocarea mecanismelor energetice ale celulei, precum şi citotoxina, care inhibă sinteza proteică a celulei-gazdă; de natură proteică, citotoxina este localizată în membrana citoplasmei bacteriene, precum şi endotoxina, eliberată prin fagocitoză, rolul toxic revenind lipopolizaharidului, răspunzător de sindromul febril, de coagularea intravasculară diseminată care poate apărea şi în cazurile severe de toxiinfecţii alimentare.

Diagnostic de laborator. Diagnosticul prezumtiv al clinicianului şi epidemiologului necesită confirmare, ceea ce presupune recoltarea de specimene patologice: de la bolnavi (fecale, vome, sânge – ser) sau de la cadavru (conţinut intestinal, sânge etc.); de la martori, contacţi; alimente, preparate, semipreparate sau materii prime, resturi alimentare; de la personalul implicat (fecale) şi probe de mediu (suprafaţă, ustensile, apă, gheaţă etc.). Se utilizează fişa-tip, model de analiză bacteriologică în vederea completării cu datele preliminare de informaţie şi solicitările adresate laboratorului. Diagnosticul este exclusiv bacteriologic, cel serologic fiind lipsit de relevanţă, din cauza absenţei anticorpilor, chiar în situaţia unor episoade repetate. În diagnosticul bacteriologic se respectă următoarele: utilizarea obligatorie a însămânţării într-un mediu de îmbogăţire, dat fiind numărul redus de salmonele în aliment şi în prelevatul de la bolnav; însămânţarea directă pe mediile selective este recomandată pentru rapiditate; identificarea preliminară pentru orientarea cât mai rapidă a măsurilor în focar, confirmarea fiind aşteptată ulterior; discriminarea tulpinilor izolate prin mijloacele cunoscute (serotipaj, lizotipaj, analiză moleculară). Prelevatul se însămânţează prin îmbogăţire (pe 1-2 medii: ex. Leifson şi Kauffmann-Muller) şi direct pe mediile selective. După incubare şi citire, cel puţin 3-5 colonii suspecte morfocultural se investighează biochimic şi apoi serologic. Confirmarea genului utilizează seturi de teste biochimice (medii multitest, metode clasice în tuburi sau cea a kiturilor comerciale în

uz). După identificarea biochimică, se trece la identificarea serologică, pe lamă şi în tub, bazată pe schema Kauffmann-White, urmată de lizotipaj, în cazul acelor serovariante pentru care s-au alcătuit scheme pe baza unor seturi de fagi selectaţi (*Typhimurium* sau *Enteritidis*), de rezistotipaj (comportamentul faţă de substanţe cu acţiune antimicrobiană), electroforeză în câmp pulsat, profil plasmidic, ribotipaj.

Procesul epidemiologic

Valorile de prevalenţă şi incidenţă a salmonelozelor (cazuri sporadice, focare, toxiinfecţii) au crescut în toată lumea. În Europa, salmonelele sunt pe primul loc în structura etiologică a agenţilor care au cauzat toxiinfecţii alimentare (TIA). Între 1990 şi 1992, din totalul de 11.699 focare TIA, 84,5% au revenit salmonelelor, mai mult de jumătate din focarele de TIA fiind datorate serovariantelor *Typhimurium* şi *Enteritidis*. În unele ţări europene (Germania, Cehia, Austria), morbiditatea în 1989-1992 a crescut de 3,5, respectiv 8 ori. Faţă de America de Nord, morbiditatea s-a dovedit mai mare în Europa. În România, morbiditatea a înregistrat scăderi de la $33^0/_{0000}$ în 1989 la $7^0/_{0000}$ în 1993, menţinându-se la valori apropiate în continuare. Discrepanţa faţă de morbiditatea înregistrată în Europa se explică prin subraportarea atât a cazurilor sporadice, cât şi a focarelor de TIA familiale, deficienţele perioadei de tranziţie fiind cunoscute. Laboratorul de profil din Institutul Cantacuzino confirmă cazurile la om, comparativ cu cele provenite de la animale, alimente, mediu; au predominat şi predomină serovariantele *Typhimurium* şi *Enteritidis*. Serovariantele circulante au scăzut de la 103 (1971-1980) la 54 (1981-1990) până la 24 în 1991-1997.

Sursele care diseminează salmonele sunt îndeosebi animalele ce contaminează alimentele. Carnea păsărilor se contaminează prin făinurile furajere, portaj şi contaminare încrucişată a carcaselor în abatoare. Ouăle se contaminează transovarian, în oviduct şi în cursul prelucrării (responsabil fiind mai ales factorul uman, utilizarea preparatelor neprelucrabile termic). Porcinele, bovinele, ovinele sunt contaminate cu făinurile furajere, prin portaj, contaminarea încrucişată a carcaselor în abatoare sau prin conţinut intestinal, prin manipulare în cursul prelucrării. Un risc major îl reprezintă mezelurile care folosesc carnea crudă. Laptele se contaminează în cursul prelucrării. Peştele, crustaceele şi moluştele se contaminează chiar în bazinele de acvacultură, prin transport şi manipulare. Vegetalele se contaminează prin fertilizare, irigare, spălare cu apă contaminată, transport şi preparare. Dintre toate alimentele din carne, cea mai contaminată este carnea de pasăre. Modul de furajare, aglomeraţia din crescătorii, aşternutul, ventilaţia, adăpatul generează diseminarea orizontală, sistemul de creştere intensivă presupunând riscuri certe. Procesarea alimentului (ouă, lapte) în condiţii neadecvate poate determina focare extinse (îngheţată contaminată cu serovarianta *Enteritidis*, urmare a contaminării mijloacelor de transport): în SUA, în 1996, 224.000 cazuri, sau în România, în 1989, 900 cazuri, iar în 2001, peste 500 cazuri prin consum de prăjitură cu cremă contaminată. Laptele, brânzeturile sunt deseori căi de transmitere (16.234 cazuri în SUA prin lapte pasteurizat, 2.700 cazuri în Canada prin brânză Cheddar, în 1990). Doza infectantă pentru *Salmonella* este de 10^3-10^7 germeni vii în infecţiile enterice. În funcţie de starea gazdei, doza poate ajunge la 10^2.

Transmiterea salmonelelor de la persoană la persoană este posibilă, dar este foarte rar semnalată. Nu se înregistrează cazuri secundare. Salmonelele afectează, frecvent, gazdele imunocompromise (gastrectomii, gastrite hipoanacide, anemia falciformă, limfomul, boala Hodgkin, cancerele metastatice, SIDA, precum şi imunodeprimaţii terapeutic).

Receptivitatea este generală. Nu există diferenţe ale dozei infectante în funcţie de vârstă; copiii sub 3 ani şi bătrânii, cu rezistenţă scăzută, prezintă tendinţă la generalizarea infecţiei.

Manifestările procesului epidemiologic. Cele mai multe cazuri de salmoneloză la om sunt determinate de consumul alimentelor contaminate şi se manifestă prin cazuri sporadice şi focare epidemice de toxiinfecţii; identificarea căilor de transmitere şi a sursei nu reuşeşte decât rareori. Dacă focarele TIA afectează, în medie, 10-20 persoane pe focar, există semnalări ale unor focare extinse: epidemia din Illinois din 1985, cu 10.000 cazuri cunoscute, urmare a consumului de lapte contaminat; epidemiile trenante, cu mii de cazuri, care devin evidente, datorită implicării unor serovariante mai rar circulante în SUA (*S. enterica Newport*, prin consum de carne de vacă; *S. enterica Eastborne*, prin ciocolată; *S. enterica Newbrunswick*, prin lapte praf; *S. enterica Muenchen*, prin marijuana, contaminată cu fecale). Focarele familiale cu cazuri la copii şi la adulţi sunt, de regulă, subraportate. În acest sens, un studiu a scos în evidenţă faptul că 39% din membrii familiilor în care au fost înregistrate cazuri la copii au prezentat anterior o gastroenterită autolimitantă.

Salmonelele sunt ubicvitare, fiind prezente în toate zonele geografice ale globului. S-a putut trasa difuziunea unei serovariante de *Typhimurium* (polirezistentă) din Asia de Sud-Est, în SUA şi apoi în Europa. Există sezonalitate în lunile călduroase (vară, început de toamnă) ale anului calendaristic. Rata izolărilor este mai mare în primul an de viaţă, după care scade până la 19 ani, ca să crească lent, până la bătrâneţe, când se înregistrează, de asemenea, o creştere a numărului de cazuri. Rasa nu pare să aibă o influenţă în ceea ce priveşte receptivitatea (nu sunt probe certe). Profesia cea mai expusă este cea a mânuitorilor de alimente. Cele mai frecvente focare epidemice apar în şcoli, internate, închisori, spitale, instituţii de cronici, psihici, retardaţi, cămine de bătrâni etc., urmare a utilizării de soluţii opoterapice sau alimente contaminate (lapte praf, praf de ouă, lapte matern).

Semne clinice de recunoaştere

Salmonelozele enterice debutează brutal, cu stare generală alterată, cefalee, ameţeli, frisoane, transpiraţii reci, febră, curbatură. La acestea se adaugă semnele digestive: greţuri, vărsături, crampe, diaree. După o evoluţie de câteva zile, boala este autolimitantă şi nu necesită, în forma comună, tratament cu antibiotice, care prelungesc convalescenţa şi portajul pasager. Se pot semnala complicaţii şi evoluţii severe în funcţie de

serovarianta de *Salmonella* implicată şi, mai ales, de rezistenţa generală nespecifică a persoanei afectate.

Prevenţie şi control

Măsurile de prevenţie privesc căile de transmitere, ciclul natural al salmonelelor, supravieţuirea lor în mediul extern, care, o dată înţelese, pot fi influenţate cu succes, reducând circulaţia populaţională. Redăm, ca exemplu de comportament, capacitatea de supravieţuire a serovariantei *Enteritidis*, dată fiind răspândirea acesteia pe glob. *Salmonella enterica*, subspecia *enterica*, serovariantă *Enteritidis*, rezistă în carcase şi organe 71 zile, în culturi, în bulion nutritiv, în eprubete sigilate, la 20°C, 13 ani; la 0°C, în untul crud şi cel maturat, 124, respectiv 55 zile. Pe lenjeria contaminată cu fecale, lipsită de umezeală, supravieţuieşte 39 zile; în sucuri de fructe, 48 de ore; zeci de ore pe muşte, purici, păduchi; la –8, – 12°C, ficatul contaminat al viţelului îi prezervă supravieţuirea un an; 4-35 zile în brânzeturi (caşcaval, cheddar); în nămolul sedimentat al apelor uzate, supravieţuieşte 42 zile la 24-32°C, iar în sol, 60 zile la 20°C, în conserve de legume (spanac, mazăre), la temperatura camerei, cel puţin 200 zile.

Controlul se adresează fiecărui nivel, de la crescătorie, transport, abator, diverse facilităţi de producţie până la bucătării şi consumatori. Identificarea punctelor critice care se vor supune controlului periodic, pe baza înţelegerii mecanismului de transmitere, reprezintă metoda actuală de elecţie. În crescătorii, măsurile sanitar-veterinare, igiena, decontaminarea, îndepărtarea şi neutralizarea reziduurilor, carantina şi asigurarea sănătăţii animalelor sunt tot atâtea mijloace de reducere a prevalenţei salmonelelor la păsări. În Scandinavia, s-a reuşit creşterea rezistenţei la colonizare, prin expunerea după ecloziune a puilor la flora fecală. În SUA, *S. enterica* serovarianta *Pullorum* şi *Gallinarum* au fost practic eradicate, prin sacrificarea efectivului care s-a dovedit contaminat, după testare. Înainte de abataj se exclud animalele bolnave sau muribunde (salmoneloze sistemice), reducând substanţial contaminarea încrucişată a carcaselor. Utilizarea făinurilor proteice care reintră în alimentaţie este posibilă prin pasteurizarea furajelor. Interzicerea comercializării laptelui crud, nepasteurizat, a scăzut contaminarea cu *Salmonella* şi *Campylobacter*, în SUA. S-a renunţat la introducerea carcaselor în băi cu apă rece, înlocuindu-se cu jeturile de aer rece (răcire rapidă). Igiena şi decontaminarea echipamentelor şi instrumentarului se controlează atent, iar eviscerarea se execută de muncitorii experimentaţi. Decontaminarea prin iradiere, deşi eficace, este limitată de costurile ridicate. Industria ouălor de consum se preocupă de asigurarea *screening*-ului crescătoriilor, pasteurizarea ouălor care provin din fermele avicole contaminate, controlul verminei şi refrigerarea ouălor pe durata transportului şi distribuţiei. Autorizaţiile de funcţionare, acreditarea şi recunoaşterea îndeplinirii normelor de asigurare şi control al calităţii, educaţia şi controlul lucrătorilor fac parte obligatoriu din efortul profilactic; educarea permanentă a consumatorilor completează măsurile. Transmiterea salmonelelor de la o persoană la alta se reduce prin educaţia şi controlul lucrătorilor (igiena localului, locului de muncă, personală), inclusiv prin coproculturile periodice şi autodeclararea zilnică a stării sănătăţii înainte de începerea activităţii, prin interzicerea comercializării batracienilor şi reptilelor de apartament (ţestoase, şerpi, iguane). Salmonelozele rămân însă o problemă de sănătate publică, fiind dificil de realizat acordul funcţional între industrie, profesionişti şi consumatori.

Bibliografie

1. Altekruse S.F., Swerdlow D.L., Wells S.J.: Factors in the emergence of food borne diseases; *Vet. Clin. N. Amer.-Food Animal Practice*, 1998, 14, 1, 1-15.
2. Balows A., Hausler W.J.J., Herman K.L. *et al.*: *Manual of Clinical Microbiology*; ediţia a V-a, Washington D.C., 1991.
3. Bâlbie V., Pozsgi N.: *Bacteriologie Medicală*; vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1985.
4. Bârzoi D., Meica S., Neguţ M.: *Toxiinfecţii Alimentare*; Ed. Diacon Coresi, Bucureşti, 1999, 226-262.
5. Buiuc D., Neguţ M.: *Tratat de Microbiologie clinică*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 727-737.
6. Buiuc D.: Diagnosticul de laborator al toxiinfecţiilor alimentare. În: *Tratat de Microbiologie clinică*; sub red.: Buiuc D., Neguţ M., Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 386-408.
7. Erku W.A., Ashenafi M.: Prevalence of food-borne pathogens and growth potential of *Salmonella in* weaning foods from Addis Ababa Ethiopia; *East African Med. J.*, 1998, 75, 4, 215-218.
8. Hennessy W.T. *et al.*: A national outbreak of *Salmonella enteritidis* infections from icecream; *New England J. Med.*, 1996, 334, 1281.
9. Neguţ M.: Diagnosticul de laborator al sindromului diareic infecţios. În: *Tratat de Bacteriologie Clinică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 349-385.
10. Nylen G, Fielder H.M.P., Palmer S.R.: An international outbreak of *Salmonella enteritidis* associated with lasagne; lessons on the need for cross-national cooperation in investigating food-borne outbreaks; *Epidemiol. Infect.*, 1999, 123, 1, 31-35.
11. Olol D.C., Threfall E.J.: *Salmonella*. În: *Microbiology and Microbial Infections*; Topley and Wilson (coord.), vol. II, Systematic Bacteriology, Arnold, Londra, 1998.
12. Tauxe V.R., Andrew T.P.: *Salmonellosis non typhoidal in bacterial infections of humans*; Alfred S. Evans, Philip S. Brackman (coord.), 1998, 613-630.

Shigeloza

Constantin Ciufecu

Date generale

Boală acută, infecţioasă, inflamatorie, enterita shigelozică a fost denumită cu sintagma „dizenterie bacilară" pentru a o diferenţia de dizenteria ameobiană. Denumirea presupune prezenţa manifestărilor sindromului dizenteric: scaune muco-sangvinolente, tenesme şi crampe abdominale, scaune frecvente, cu eliminare atât de redusă de conţinut intestinal, încât au fost descrise ca „nevoi imperioase", false de scaun. Sintagma „dizenterie bacilară" mai păcătuieşte prin faptul, astăzi dovedit, al inducerii sindromului dizenteric şi de alţi bacili intestinali (*E. coli enteroinvaziv*, *Campylobacter jejuni/coli*, *Vibrio panhemolyticus*, uneori salmonelele) pe de o parte, iar pe de alta, prin existenţa frecventă a cazurilor de dizenterie bacilară fără scaune muco-sangvinolente, cu simptom principal diareea apoasă. Iată de ce, astăzi, cu posibilităţile diagnostice cunoscute, utilizarea termenului de shigelloză pare de preferat. Boala este semnalată încă din Antichitate (Vechiul Testament, Tucidide), fiind o prezenţă nelipsită în rândul beligeranţilor, în campaniile militare cunoscute (Războiul de Secesiune, I-ul şi al II-lea Război Mondial etc).

La finele secolului trecut se făcea deja distincţia între dizenteria bacilară şi cea amoebiană. *Shigella dysenteriae* (*Shiga shigae*) a fost evidenţiată de Shiga, (cu ocazia unei epidemii extensive în Japonia, cu 90.000 cazuri, cu o mortalitate de 25%), în scaunele bolnavilor, seroconversia fiind, de asemenea, dovedită. Kruse izolează, ulterior, dintr-o epidemie „de azil", un alt germen (*B. pseudo* sau *paradizenteric*, care va deveni *Shigella flexneri*). Cea de a treia specie (al treilea grup) semnalat de Castellani, lactozo-pozitivă tardiv şi diferenţiată antigenic, a fost *Shigella sonnei*. Cea de a patra specie, izolată în 1929, în India, de Boyd, va deveni actuala specie *Shigella boydii*. La începutul secolului XX, se pune în evidenţă la *Shigella dysenteriae* 1 neurotoxina, diferită de lipopolizaharid, căreia abia în 1972 i se recunoaşte şi acţiunea enterotoxică. Datele necesare analizei epidemiologice provin din indicatorii de mortalitate şi morbiditate, studii *ad-hoc*, precum şi din rapoartele laboratoarelor de bacteriologie. Datele de morbiditate şi mortalitate sunt mai fiabile atunci când provin din epidemii, internări în spitale, uneori şi din ambulatorii, dacă sunt confirmate bacteriologic. Cazurile sporadice, mai ales cele fără sindromul dizenteric, autolimitante şi neetichetate bacteriologic, scapă raportărilor, îndepărtându-ne de realitate. S-ar mai putea adăuga dificultăţile care ţin de eficienţa laboratoarelor şi de faptul, cum se întâmplă şi la noi, că se utilizează un singur mediu de conservare şi transport – Carry-Blair – în cazul tuturor pacienţilor cu boală diareică acută infecţioasă, care este mai puţin favorabil conservării tulpinilor de *Shigella*.

Investigaţia etiologică a diareelor acute infecţioase, în comunitate, bacteriologic şi serologic, prin studii controlate limitate în timp şi spaţiu sau în cadrul programului de supraveghere naţională a bolii diareice acute infecţioase, furnizează datele cele mai de încredere, deşi rămâne grevată de aceleaşi dificultăţi care contribuie la subdiagnosticare (eficienţa profesională a laboratoarelor, metodele şi tehnicile utilizate, prelevarea şi conservarea probelor, autotratamente sau tratamente etiotrope intempestive etc.). Metodele serologice sunt puţin folosite, fiind limitate de reacţiile încrucişate între serotipuri şi alte bacterii intestinale. Există kituri ELISA care decelează anticorpi anti-LPS la *Sh. Flexneri* 1-6 şi *Sh. Sonnei*, ca şi ELISA, care decelează antigenele plasmidelor ce codifică invazivitatea sau proteinele membranei externe.

Agentul etiologic

Shigelele fac parte din familia *Enterobacteriaceae*, genul actual, *Escherichia-Shigella*, fiind alcătuit din cele două foste genuri ale familiei; modificarea taxonomică a fost justificată de asemănările frapante dintre membrii celor două genuri (diferenţierea *Shigella* de *Escherichia coli* imobilă fiind foarte dificilă) pe de o parte, iar pe de alta de gradul de înrudire genetică, atestat de hibridizări ADN-ADN. Sunt bacili Gram negativ, imobili, fără capsulă, care fermentează fără gaz glucoza, nu fermentează lactoza şi nu decarboxilează aminoacidul lizina. Se recunosc 4 specii: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* şi *Shigella boydii* (grupurile A, B, C, respectiv D); au ca habitat intestinul omului şi al primatelor. Cresc uşor pe mediile nutritive lichide sau solide uzuale (bulion, agar nutritiv). Prezenţa în intestin, alături de flora intestinală comensală, presupune izolarea lor prin însămânţare pe medii solide diferenţiale, selective, bazate pe principiul includerii în mediu a unui carbohidrat (lactoză), a unor inhibitori ai florei comensale şi a unui colorant – indicator care îşi va schimba culoarea, şi deci şi a mediului, ori de câte ori fermentarea lactozei prezente va acidifia mediul. Cum flora comensală, majoritară, fermentează lactoza, shigelele fiind lactozo-negative, când coloniile prezintă culoarea mediului, sub- şi perijacent nemodificată, le putem suspecta ca fiind lactozo-negative, cu apartenenţă la una din cele 4 specii (cu excepţia, uneori, a unor reprezentanţi ai grupei D). Shigelele se dezvoltă deci caracteristic pe mediile slab şi moderat selective şi nu se dezvoltă pe cele puternic inhibante. Coloniile suspecte sunt trecute pe medii politrope (TSI şi MILF) care furnizează datele necesare recunoaşterii preliminare: fermentarea glucozei fără gaz, absenţa fermentării lactozei/zaharozei, absenţa hidrogenului sulfurat, a lizindecarboxilazei şi fenilalanindeaminazei.

Identificarea prezumtivă se realizează pe lamă, cu seruri aglutinante de grup, neadsorbite, serotipajul utilizând seruri adsorbite în cazul grupului *Flexneri* în vederea determinării serotipurilor. Determinarea şi a altor caractere fenotipice este rareori necesară în diagnosticul curent. Patogenitatea shigelelor este de tip invaziv, invazivităţii adăugându-i-se şi acţiunea unor

toxine. Caracteristica principală a invazivității, după pătrunderea în celulă, este capacitatea de invadare a celulelor epiteliale vecine, de la o celulă la alta, fără ca germenii invadanți să se expună mediului extracelular, şi deci factorilor de apărare ai organismului (anticorpi specifici, complementul, fagocitele etc.). Acest comportament explică doza infectantă mică pentru fiecare individ; experimental pe voluntari, 100-200 bacili ingerați, fără alcalinizare prealabilă a secreției gastrice, sunt suficienți pentru a induce boala pe de o parte, explicând şi transmiterea directă de la persoană la persoană, pe de altă parte. În prima etapă, pătrunderea are loc la nivelul celulelor M, ce prezintă de antigen după deteriorarea inflamatorie a platoului striat şi deschiderea joncțiunilor intercelulare; invadarea celulelor epiteliale are loc în regiunea bazolaterală, şi nu apicală, a membranei celulare, fiind dependentă de inflamație. Pătrunderea în celulă se face cu ajutorul veziculei, care se formează din membrana celulară a gazdei, fiind inițiată de „antigenele plasmidice de invazie" (Ipa) B, C şi D, codificate de un plasmid prezent la organismele (*Shigella*, *E. coli invaziv*) invazive. În cea de a doua etapă are loc liza veziculei, multiplicarea germenului în celulă, pentru ca în cea de a treia etapă să aibă loc răspândirea intra- şi intercelulară, forța propulsivă care imprimă mişcarea până şi prin membrana celulară fiind determinată de contracția cozii de actină care se formează la unul dintre capetele germenului (contracții repetate). Faza finală a procesului de invazie este reprezentată de moartea celulei, foarte probabil prin apoptoză, cum s-a dovedit experimental cu modelul macrofag – *Sh. flexneri*.

Rezistența la aciditatea gastrică, mult mai mare ca a *salmonelelor* şi *E. coli*, este un avantaj net, un atribut al virulenței. La virulență mai contribuie şi sideroforii de tip aero- sau enterobactină, proteine cu rol chelator al fierului necesar multiplicării, structura LPS care asigură specificitatea, precum şi superoxid dismutaza care blochează acțiunea bactericidă a radicalilor liberi de oxigen. Neuroenterotoxina *Shigella dysenteriae 1*, o proteină letală, nu este necesară exprimării virulenței (celelalte specii-serotipuri nu o produc, deşi determină boala), are un rol însă în gravitatea bolii, ca şi în cazul *E. coli enterohemoragic*, care determină sindromul hemolitic-uremic. Toxina *Shigella dysenteriae 1* este denumită *Shiga 1*, cea omoloagă (*Shiga-like* sau *Verotoxina*), *Shiga 2*; ambele blochează sinteza proteinelor. Recent s-au pus în evidență şi enterotoxinele *Sh. ET1* şi *2*, cu rol probabil în patogeneza diareei.

Rezistența *shigelelor* în mediul extern înregistrează uşoare variații de la specie la specie: în fecale lichide sau solide, supraviețuiesc 1, respectiv 5 zile, deshidratarea mărind supraviețuirea la 10-11 zile; pe suprafața fructelor până la 11 zile; pe suprafața corpului insectelor, până la 12 zile; în uleiurile minerale, în funcție de temperatură, 12-21 zile; în praf, până la 55 zile; în albuşul sau gălbenuşul ouălor, zeci de zile; în grăsimi comestibile (unt, margarină), 9-10 zile; în carnea tocată, 2 şi 4 zile la temperatura camerei, respectiv la frigider; în lapte, 5-6 zile; în brânzeturi, zeci de zile; pe suprafețe dure (colac W.C.), 10-15 zile. *Shigella* este inactivată de căldura umedă la 60°C în 10 minute. La +4°C, supraviețuirea este de 10-30 zile, la 20-25°C, câteva zile, la –10°C, chiar 1 an. Shigelele sunt sensibile la acțiunea formolului, fenolului, substanțelor clorigene, detergenților, luminii şi a razelor ultraviolete.

Rezistența crescândă la acțiunea substanțelor antibacteriene constituie o preocupare constantă. Rezistența creşte la ampicilină, T-SMX, impunând recurgerea la cefalosporinele de generația a III-a. Un exemplu recent, relevant pentru situația locală, îl pot constitui rezultatele obținute în Israel pe 31.319 tulpini de *Shigella* (*Sh. sonnei*; *Sh. flexneri*; *Sh. byodii*) izolate în 1990-1995. Rezistența celor 3 specii la T-SMX a fost de 94,4; 51,3 şi respectiv 61,6%, la *Sh. boydii*. În cazul ampicilinei, nivelurile au fost de 73,4; 63,5 şi 21,4%. Sensibilitatea se menține convenabil, până azi, la acidul nalidixic, gentamicină, ciprofloxacină şi cefotaxim. Variațiile pot fi mari în funcție de zonă etc.

Semne clinice de recunoaştere

Incubația este de 2-5 zile, fiind urmată de localizarea şi implicarea colonului (colită bacteriană) cu leziuni focale, separate de zone neafectate, microulcerații şi exsudat inflamator în scaun, leziuni ale endoteliului vaselor din mucoasă, probabil determinate de LPS (endotoxemia este prezentă şi în absența bacteriemiei). Febra (de regulă absentă) este determinată de citokina pirogenă. Bacteriemia poate fi prezentă, mai ales, în infecția cu *Sh. dysenteriae 1* şi *Sh. flexneri*, asociată cu malnutriția, în cazul copiilor. Manifestările neurologice sunt considerate o variantă a convulsiilor febrile; rareori apar fenomene de pseudomeningită şi delir. Rareori se observă şi alte manifestări extraintestinale: keratoconjunctivită, irită, artrite nesupurative, uremie-hiponatremie, hemoliză microangiopatică sau infecții metastazice ale pielii, plăgilor, articulațiilor, pulmonului, tractului urinar, meningelui. În *perioada de stare*, simptomele se exprimă prin febră, stare de rău, dureri abdominale, diaree apoasă, sânge şi mucus după instalarea sindromului dizenteric. Colonul – mai ales sigmoidul şi rectul – este afectat. Tenesmele apar ca urmare a reacției inflamatorii intense, a microabceselor şi a microulcerațiilor mucoasei. Perforațiile pot apărea în megacolonul toxic. Boala este autolimitantă, cu o durată de 5-10 zile. La copiii malnutriți, boala poate dura luni de zile, cu recăderi şi o fatalitate de până la 9%.

Procesul epidemiologic

Incidența şi prevalența shigellozei, endemică la nivel mondial, atinge niveluri îngrijorătoare mai ales în zonele sărace, subdezvoltate. Pe glob, pe baza datelor OMS, aflate cu certitudine mult sub limita realității, se înregistrează până la 200 milioane cazuri anual, cu sute de mii de decese sub vârste de 5 ani. În România, incidența s-a situat între $31,8^{0}/_{0000}$ (1990) față de $130,62^{0}/_{0000}$ în 1975. Incidența anilor ultimului deceniu se situează între 31,8 şi 51,3 la $^{0}/_{0000}$. În Statele Unite, pe baza numai a izolărilor bacteriologice, incidența se situează între 6 şi $10^{0}/_{0000}$ locuitori, la grupul de vârstă 1-4 ani înregistrând (1967-1988) un nivel de 10 ori mai mare comparat cu cel peste 20 ani. Incidența şi prevalența, în teritoriul unei țări, înregistrează diferențe, existând zone cu o circulație mai intensă a bacilului şi cu cazuri mai multe. Creşterile peste un anumit nivel se datorează mai ales focarelor epidemice, corelate cu comportamentul şi sanitația locuitorilor şi ale zonei. În zonele hiperendemice ale globului, cu condiții de viață precare, studii restrânse, controlate, prospective, au evidențiat niveluri de 9.800 cazuri la 100.000 cazuri cu

mai mult de un episod de diaree anual (Guatemala, Bangladesh) de fiecare pacient. Toate cele patru specii (grupurile A, B, C, D) sunt circulante pe glob, predominând după zona geografică *Sh. sonnei*, urmată de *Sh. flexneri*, *Sh. boydii* şi *Sh. dysenteriae*. În România, circulaţia cea mai mare revine *Sh. flexneri* (2a, 1b etc.), urmată de *Sh. sonnei*, prezentă mai ales în zona Transilvaniei şi Banatului. Studiul dinamicii grupurilor atestă prezenţa preponderentă a *Sh. dysenteriae 1*, circulantă mondial, până în 1920, cu morbiditate şi mortalitate mare, după care se produce o schimbare în circulaţia shigelelor, *Sh. flexneri* trecând pe primul loc; pe măsura evoluţiei economice şi sociale, *Sh. sonnei* devine predominantă (82,8% în SUA) în detrimentul *Sh. flexneri*; această constatare este evidentă chiar pe teritoriul unei singure ţări (Israel 91% *Sh. sonnei* în zonele dezvoltate, respectiv 66,7% *Sh. flexneri*, în zonele subdezvoltate). Shigelele sunt universal circulante; *Sh. dysenteriae 1* continuă să fie endemică în ţările Asiei, Africii şi Americii Latine, în celelalte prezenţa sa fiind „de import". În România nu s-a mai izolat *Sh. dysenteriae 1* din 1955. Există sezonalitate, cu incidenţă maximă, repetabilă an de an: în vară şi începutul toamnei, în zonele temperate, foarte probabil corelat cu creşterile activităţii sociale a copiilor, cu transmiterea de la o persoană la alta şi poluarea mediului; în perioada decembrie-ianuarie, după muson, în India, Bangladesh, ca şi în perioada caldă şi secetoasă, ca urmare probabil a resurselor scăzute de apă potabilă necesară şi pentru nevoile igienice personale; în Calcutta, maximum de incidenţă se constată în perioada ploilor, din cauza fie a poluării (spălare şi antrenarea fecalelor prin apă), fie a creşterii receptivităţii prin denutriţie.

În funcţie de vârstă, *shigeloza* se comportă astfel: oriunde procesul epidemiologic se manifestă epidemic, aceasta este o boală a copilăriei; epidemiile care apar în teritorii cu circulaţie foarte redusă afectează, de regulă, toate vârstele; sugarii, alăptaţi la sân, sunt rareori afectaţi, incidenţa crescând după vârsta de 3 luni, când se diversifică alimentaţia, sau indiferent de vârstă, dacă alimentaţia sugarului este artificială; după oprirea alimentaţiei naturale, rata infecţiilor creşte (stare nutriţională, deficienţe de igienă a alimentaţiei); după vârsta copilăriei, peste 10 ani, prevalenţa şi gravitatea scad, crescând numărul infecţiilor benigne şi al celor subclinice; incidenţa maximă se situează la vârstele adulţilor, mai ales tineri.

În Statele Unite, vârsta mediană a variat între 9 (1977), 22 (1988) şi 18 (1991) ani. Nu există corelări ale incidenţei cu sexul, incidenţa mai mare la femei fiind explicată de transmiterea de la copil la mame şi la bunici. În ceea ce priveşte rasa, cu excepţia celor care posedă antigenul HLA-B27 şi sunt predispuşi la artropatii, sindrom Reiter, nu prezintă o incidenţă ridicată. Există corelări cu profesia susţinută de incidenţa mai mare a tuturor celor care îngrijesc copiii (infirmiere, mame) şi a personalului din instituţiile de retardaţi psihici, azile. Shigeloza este favorizată de sărăcie, condiţiile precare de sanitaţie, aglomerarea, apa contaminată, malnutriţia. Studii de prevalenţă a anticorpilor anti-LPS şi antiplasmidă care asigură invazivitatea demonstrează raportul invers existent între prezenţă şi titruri, pe de o parte, şi condiţiile socioeconomice, pe de alta. În cazul shigellozei, rolul muştelor ca agent transmiţător, dată fiind doza infectantă foarte mică, este important, cum o demonstrează studiul efectuat în tabere militare, unde instalarea momelilor pentru prinderea muştelor s-a soldat cu reducerea prevalenţei cu 85%; aglomerarea şi celelalte condiţii enumerate explică prezenţa shigellozei şi incidenţele mari în taberele de refugiaţi, la persoanele care se deplasează frecvent, în taberele sezoniere, cu alimentaţie comună, în spitale, nosocomial în secţiile de distrofici, nou-născuţi etc.

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Procesul epidemiologic se manifestă *sporadic*, *endemic* şi *epidemic*. *Shigella dysenteriae* 1, deşi endemică numai în anumite regiuni geografice, rămâne periculoasă, fatalitatea (Guatemala) ridicându-se la 8,4 până la 10-15%. În taberele de refugiaţi din Zair, *Sh. dysenteriae* 1, în 1994, a determinat epidemii explozive şi extensive, cu o mortalitate zilnică de 200-450$^0/_{0000}$ şi cu 50.000 decese cumulate. Shigelele, ca şi bacilul tific, sunt perfect adaptate speciei umane, ceea ce explică izolarea lor, în proporţie de peste 90%, numai din cazurile de îmbolnăviri şi portaj, la om. *Shigella*, predominant, se transmite de la o persoană la alta, excreţia poluantă fiind apreciabilă (10^5-10^8) în cazurile acute şi 10^3 în cele cronice pe gramul de materii fecale. Fiecare caz de boală are, practic, contact cu un caz anterior, ceea ce reprezintă un factor de risc major, în condiţii favorizante. În familii, cazul index este reprezentat de copiii sub vârsta de 10 ani. Riscul creşte în zonele în care fecalele se evacuează direct pe sol sau în apă. Transmiterea prin apa potabilă, menajeră, de îmbăiere sau prin alimente contaminate este în creştere, fiind la originea unor epidemii cu o cale de transmitere comună: vegetale care se consumă crude; lăptuci importate (Norvegia), stridii, scoici cultivate în apa contaminată de ambarcaţiunile care recoltau stridii (SUA), mâncăruri preparate pentru festivaluri, chermeze în aer liber, tabere de vară, după care urmează diseminarea, în familie, după întoarcerea participanţilor de la asemenea evenimente; epidemiile prin consum de apă contaminată sunt mai rare, de regulă izolându-se mult mai frecvent *Giardia* decât *Shigella*, atât din apa potabilă, cât şi din cea recreaţională (în 1991 în Portland-Oregon a evoluat o epidemie determinată de *Sh. sonnei* şi *E. coli 0157-H7, enterohemoragic*); în zonele endemice/hiperendemice, toate mecanismele şi căile cunoscute sunt prezente, intervenind după modele diferite. Menţionăm transmiterea şi pe cale veneriană în cazul homosexualilor sau al persoanelor cu imunodeprimare.

Observaţiile epidemiologice pledează pentru instalarea unei imunităţi specifice de serotip.

Receptivitatea este generală la copii şi scade pe măsură ce se înaintează în vârstă, aşa cum o atestă indicele de morbiditate; antigenul protector este reprezentat de LPS, prezenţa şi concentraţia anticorpilor anti-LPS crescând cu vârsta; se crede că aceşti anticorpi, când sunt în concentraţii mari, sunt protectori şi la nivelul tractusului intestinal (proteinele serice pot trece prin mucoasa intestinală pentru a ajunge în lumenul intestinal). Rolul anticorpilor antitoxici în protecţie nu este foarte bine cunoscut; boala clasică se instalează chiar dacă anticorpii antitoxici sunt prezenţi. Anticorpii antitoxici pot proteja împotriva microangiopatiei sistemice (purpură, sindromul hemolitic-uremic). *Diagnosticul clinic*, însoţit de examenul microscopic al scaunului, se dovedeşte corect în 30-72% din cazurile studiate, mai sigur în focare, mai puţin în cazurile

sporadice comunitare. *Diagnosticul bacteriologic* decide în final. Toxina *Shiga 1* şi *2* poate fi detectată direct în scaun, prin tehnici imuno-enzimatice, sonde ADN, PCR. Apariţia sindromului hemoragic complică lucrurile cu atât mai mult cu cât antibioterapia eficace în shigelloză pare să contribuie la patogeneza complicaţiilor sistemice în cazul *E. coli enterohemoragic*. Pentru diagnosticul bacteriologic se utilizează mediul MacConkey cu sorbitol.

Prevenţie şi control

Predominanţa transmiterii de la o persoană la alta justifică măsuri relativ simple de prevenţie care se rezumă la spălatul corect al mâinilor cu apă şi săpun şi îndepărtarea igienică a fecalelor; aceste două măsuri de bază ale igienei personale sunt suficiente pentru a reduce substanţial riscul. Riscul potenţialului de transmitere al shigelelor prin apă şi alimente contaminate este mult mai dificil de influenţat şi redus, deoarece presupune protecţia apei şi alimentului în sensul evitării contaminării fecale şi în reţeaua de distribuţie. Prevenţia, cu ajutorul agenţilor cu acţiune antibacteriană, implică riscul adaptării şi deci al rezistenţei nedorite a germenilor, fiind de evitat sau de apreciat judicios în funcţie de situaţie; măsurile obişnuite de igienă personală, a alimentului şi a apei sunt de preferat, fiind efective în epidemii. Nu există un vaccin care să fie acceptat pentru o largă utilizare. *Vaccinurile vii atenuate* sau *recombinante* au specificitate de tip, fiind capabile să inducă o protecţie de maximum 6 luni; mai mult, au dezavantajul că necesită administrări repetate, *per os*, după alcalinizarea prealabilă a secreţiei gastrice. Imunizarea parenterală, cu antigene somatice (LPS), nu a dat rezultate dorite, deşi s-au reluat cercetările testându-se antigenele LPS (somatice) conjugate cu proteine-vehicul. Testarea subunităţii antigenice A, biologic activă, inactivată sau utilizarea subunităţii B, a holotoxinei *Shiga 1*, pe animalul de experienţă pare promiţătoare pentru continuarea cercetărilor. Shigeloza are încă multe necunoscute, ceea ce împiedică aplicarea unor măsuri preventionale eficace.

Creşterea rezistenţei, indusă de factorii presori, rezistenţă transmisibilă prin factorii citoplasmatici (factorul „R" a fost pus în evidenţă la *Shigella*), trebuie abordată cu altă strategie decât cea de până acum, „cursa continuă" de sintetizare a unor noi agenţi etiotropi. „Vindecarea" germenilor purtători ai plasmidelor transmisibile care induc rezistenţa şi eliminarea acestora ar avea ca rezultat cel puţin diminuarea surselor la nivel populaţional. Până atunci, controlul şi restricţiile în administrarea raţională a agenţilor etiotropi vor prevala. Controlul vânzării şi al accesului, fără prescripţie medicală, la aceşti agenţi pe piaţă necesită o legislaţie adecvată.

Dinamica prevalenţei speciilor nu se cunoaşte; la fel, nici mecanismul infecţiilor asimptomatice, fiind de presupus că shigelele se vor adapta, ca să supravieţuiască, în situaţia în care transmiterea prin apă, aliment, sau contacte directe va fi stăpânită; vom avea nevoie atunci şi de metode de diagnostic mai sensibile pentru a detecta bacilii în mediu. Nu se cunosc mecanismul şi rolul exact al holotoxinei *Shiga 1* care se leagă de un receptor celular căruia un analog sintetic administrat *per os* i-ar putea bloca acţiunea, prevenind sau modulând sindromul hemolitic-uremic determinat de *E. coli enterohemoragic*, *Shiga 2* pozitiv. Dacă mai adăugăm necunoaşterea mecanismelor complicaţiilor shigelozei (anemia hemolitică microangiopatică, megacolonul toxic, sindromul Reiter, consecinţele nutriţionale grave şi trenante), înţelegem de ce problema unei prevenţii eficiente, la nivel populaţional, este aşteptată şi acut readusă în atenţia cercetătorilor.

Bibliografie

1. Baer J.T., Vugia D.J., Reingold A.L. *et al.*: HIV infection as a risk factor for shigellosis; *Emerg. Infect. Dis.*, 1999, 5, 6, 820-823.
2. Buiuc D., Neguţ M.: *Tratat de Microbiologie clinică*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 698-701.
3. Francois M., Le Cabec V., Dupont M.A. *et al.*: Induction of necrosis in human neutrophils by *Shigella flexneri* requires type III secretion, IpaB and IpaC invasins, and actin polymerization; *Infection & Immunity*, 2000, 68, 3, 1289-1296.
4. Coster T.S., Hoge C.W., van DeVerg L.L. *et al.*: Vaccination against shigellosis with attenuated *Shigella flexneri 2a* strain SC602; *Infection & Immunity*, 1999, 67, 7, 3437-3443.
5. Gaudio P.A., Sethabutr O., Escheverria P., Hoge C.W.: Utility of a polymerase chain reaction diagnostic system in a study of the epidemiology of shigellosis among dysentery patients, family contacts, and well controls living in a shigellosis-endemic area; *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 4, 1013-1018.
6. Keutsch T.Y., Bennish M.L.: Shigellosis. În: *Bacterial infections of humans*; ediţia a III-a, Alfred Evans and Philip E. Brachman (coord.), 1999, 631-655.
7. Kotloff K.L., Winickoff J.P., Ivanoff B. *et al.*: Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies; *Bull. WHO*, 1999, 77, 8, 651-666.
8. Mates A., Eyny D., Philo S.: Antimicrobial resistance trends in *Shigella* serogroups isolated in Israel 1990-1995; *European J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2000, 19, 2, 108-111.
9. Matsumoto M., Suzuki Y., Saito M., Ishikawa N., Ohta M.: Epidemiologic study of *Shigella sonnei* from sequential outbreaks and sporadic cases using different typing techniques; *Microbiology & Immunology*, 1998, 42, 4, 259-264.
10. Mitscherlich E., Marth E.H.: *Microbial survival in the environment*; 1984, Springer Verlag, 446-459.
11. Prado V., Pidal P., Arellano C. *et al.*: Antimicrobial multiresistance of *Shigella* spp strains in a semi rural community of northern Santiago; *Revista Medica de Chile*, 1998, 126, 12, 1464-1471.
12. Prado V., Lagos R., Nataro J.P., San-Martin O. *et al.*: Population-based study of the incidence of *Shigella* diarrhea and causative serotypes in Santiago, Chile; *Pediatric Infect. Dis. J.*, 1999, 18, 6, 500-505.
13. Rafiev Kh.K.: Shigellosis and other acute intestinal infections in the Republic of Tadjikistan: the epidemiological patterns; Zhurnal Mikrobiologii, *Epidemiologii i Immunobiologii*, 1999, 6, 42-45.

14. Raqib R., Mia S.M., Qadri F. *et al.*: Innate immune responses in children and adults with Shigellosis; *Infection & Immunity*, 2000, 68, 6, 3620-3629.
15. Sansonetti P.J.: Molecular and cellular bases of intestinal epithelial cell invasion by *Shigella flexneri*; *Sciences*, 1997, 320, 9, 729-734.
16. Sansonetti P.J.: Pathogenesis of shigellosis: from molecular and cellular biology of epithelial cell invasion to tissue inflammation and vaccine development; *Jap. J. Med. Sci. Biol.*, 1998, 51, Suppl., S69-S80.

Infecțiile cu *Haemophilus influenzae* şi alte specii

Doina Azoicăi

Date generale

Bacterie potențial patogenă, *Haemophilus influenzae* poate cauza infecții asimptomatice prin colonizarea tractului respirator superior şi boli invazive grave ca urmare a localizării la nivelul meningelui. Boala afectează mai ales copiii, fiind responsabilă de un exces de morbiditate şi mortalitate în instituțiile de asistență medico-socială a persoanelor din această categorie de vârstă, având o răspândire universală. Anterior introducerii programelor de vaccinare anti-*H. influenzae* tip b, numărul cazurilor grave de meningită cauzate de acest microorganism era semnificativ crescut în diverse zone ale lumii (15, 67).

Haemophilus influenzae a fost izolat de Pfeiffer în 1892, în cursul marii pandemii de gripă care s-a manifestat în Europa, în perioada 1890-1893, şi constituie specia cea mai reprezentativă a genului *Haemophilus* (44). Prezența *Haemophilus influenzae* în secrețiile nazofaringiene ale bolnavilor de gripă i-a determinat pe primii cercetători să considere coco-bacilul izolat de Pfeiffer cauza acestei afecțiuni. Cercetări ulterioare au pus în evidență prezența germenului, nu numai în secrețiile nazofaringiene ale bolnavilor de gripă, dar şi în cele ale unor indivizi suferind de alte afecțiuni respiratorii, precum şi la indivizi sănătoşi, atât în timpul epidemiilor de viroză respiratorie, cât şi în perioadele interepidemice. După stabilirea etiologiei virale în gripă, s-a atribuit *Haemophilus influenzae* un rol de „germen asociat sinergic", având rol patogen deosebit în evoluția gripei şi a complicațiilor sale. S-a stabilit însă că *Haemophilus influenzae* poate avea un rol infecțios primar în unele boli bacteriene, frecvente la copii şi rare la adulți. Slavyk (1889) izolează *Haemophilus influenzae* din lichidul cefalorahidian al unui copil bolnav de meningită, iar Rivers (1922) descrie importanța acestui microorganism în infecțiile meningiene. Taylor (1927) demonstrează ulterior rolul *Haemophilus influenzae* în etiologia unor artrite purulente, iar mai târziu, Leimierre (1936) semnalează sindromul obstructiv laringian în infecțiile cu *Haemophilus influenzae* şi ale arborelui respirator superior, la copiii de vârstă mică. Fothergill şi Wright (1933), cercetând starea de imunitate a populației față de *Haemophilus influenzae*, au constatat că sângele total, defibrinat al celor mai mulți adulți are putere bactericidă pentru tulpinile virulente de *Haemophilus influenzae*; sângele nou-născuților prezintă, de asemenea, proprietăți bactericide care dispar la 6 luni după naştere, ca să reapară treptat, începând cu vârsta de 3 ani. Prezența anticorpilor specifici anti-*H.influenzae* în sângele nou-născuților se datorează transmiterii transplacentare, iar reapariția lor, la vârsta de 3 ani, sugerează dobândirea treptată a imunității active, în urma infecțiilor subclinice. Alexander (1939), folosind metodele de preparare a serurilor anti-pneumococ, a obținut un ser anti-*Haemophilus influenzae*, de iepure, care a scăzut considerabil mortalitatea la cazurile de meningită cu *Haemophilus influenzae*, iar prin administrarea acestui ser s-au obținut vindecări clinice la 80% din cazuri. Chiar dacă în ultimii 50 de ani s-a acordat o atenție deosebită prevenției generale şi tratamentului infecțiilor cu *H. influenzae*, morbiditatea şi mortalitatea nu au fost esențial modificate, ceea ce a determinat accelerarea cercetărilor pentru obținerea unui vaccin polizaharidic purificat şi, ulterior, a unui preparat conjugat anti-Hib. Imunogenitatea acestuia s-a dovedit crescută şi aplicarea ca o măsură de prevenție specifică s-a extins în prezent în multe zone endemice pentru infecția cu *H. influenzae* (1). Infecțiile invazive cu *H. influenzae* tip b reprezintă o problemă majoră de sănătate la nivel mondial. Anterior introducerii vaccinării, aproximativ 20.000-25.000 de persoane treceau anual prin această boală în SUA, iar rata de risc în primii ani de viață era de o infecție la fiecare 200 copii de până la 5 ani (75). Ca urmare, în 1992, *H. influenzae* b era cea mai frecventă cauză de meningită bacteriană la copil în SUA (77) (Fig. 1, 2). În ultimii 30 de ani, studiile efectuate asupra incidenței, caracteristicilor epidemiologice şi clinice au remarcat variabilitatea răspândirii bolii şi a riscului de expunere datorită diferențelor de receptivitate ale populației (37, 53). Cercetările efectuate în țări cu nivel economic crescut, altele decât SUA, au raportat o incidență a infecției cu *H. influenzae* de la 35% până la 66% (10). În Suedia, Finlanda, Olanda, Australia şi Israel, infecția constituie cea mai frecventă cauză a meningitei bacteriene (26, 48). În majoritatea țărilor dezvoltate din Europa se consideră totuşi că infecția cu meningococ este cauza principală a localizărilor meningiene, chiar mai curent decât prin *H. influenzae* (3, 50, 70) (Tabelul I).

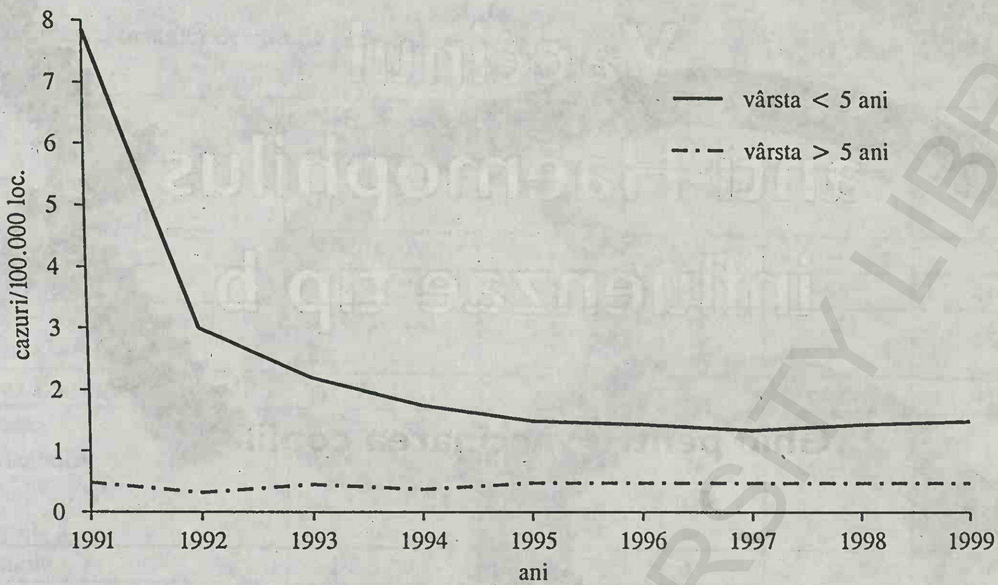


Fig.1. *Cazuri raportate de infecție invazivă cu* H. influenzae, *în SUA, în perioada 1991-1999 (*MMWR, *2001, 48, 53)*

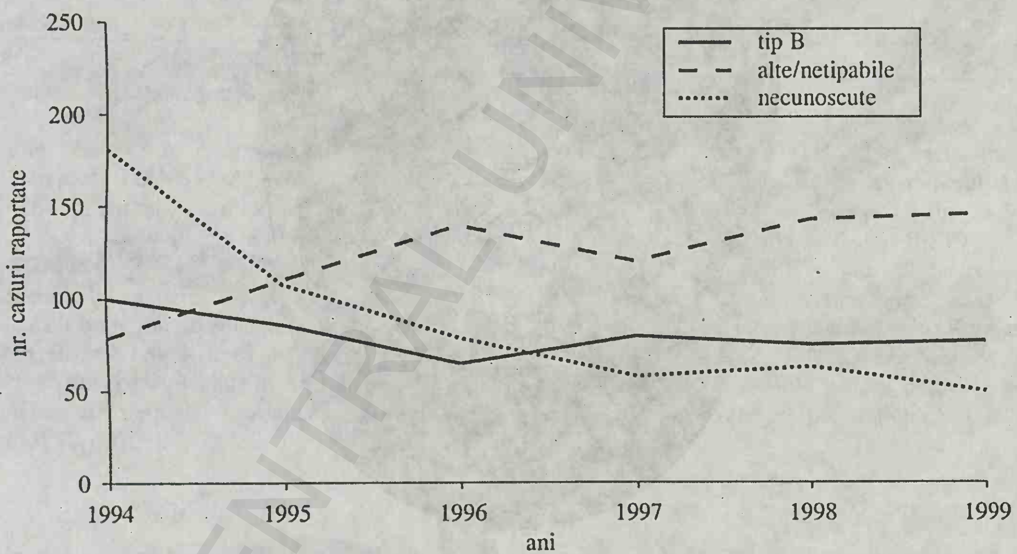


Fig. 2. *Repartiția cazurilor de infecție invazivă cu* H. influenzae, *după serotip, la copii < 5 ani, în SUA, 1994-1999 (*MMWR, *2001, 48, 53)*

Tabelul I

Incidența cazurilor de infecție cu *H. influenzae* tip b apreciată prin unele evaluări populaționale efectuate în afara SUA (după J.I. Ward – 70)

Regiunea	Perioada de supraveghere	Meningite*		Alte infecții invazive*	
		< 1 an	< 5 ani	< 1 an	< 5 ani
Senegal (Dakar)	1970-1979	132	36	–	–
Scandinavia	1974-1984	43	43	62	41
Franța (Val-de-Marne și Haute Garonne)	1975-1981	–	15	–	24
Noua Zeelandă (Auckland)	1975-1981	–	27	–	41
Canada	1981-1984	–	35		
– Manitoba		126	26	–	–
– Teritorii NV		70	530		
– Inuit		233	60		
Gambia	1985-1987	297	15	–	–
Chile	1985-1987	47	24		
Anglia (Oxford)	1985-1988	–	–	63	22
Australia (teritorii din nord)	1985-1988	–	24	–	33
– aborigeni		–	159	–	529
– nonaborigeni		–	53	–	92
Israel	1988-1990	–	18	–	34

* cazuri la 100.000 persoane.

Evaluările efectuate în Australia au indicat o rată deosebit de crescută a infecțiilor cu *H. influenzae* b, mai ales la copii aborigeni din centrul țării (27). Populații cu risc crescut includ indienii Navajo, indienii și eschimoșii din Alaska, apașii, indienii canadieni etc. (13, 55, 69). În continentul asiatic este dificil de apreciat incidența reală a bolii, dar se consideră, cu aproximație, că în Taiwan, Hong-Kong, Koreea, Japonia rata infecției reprezintă 10% din cea semnalată în America de Nord și Europa, înainte de perioada introducerii programelor vaccinale (35, 49, 58).

Începând cu anul 1991, în SUA, incidența infecțiilor cu *H. influenzae* tip b a scăzut la copiii sub 6 luni, prin introducerea vaccinului compus din polizaharidul capsular: poliribozil-ribitol-fosfat (PRP) conjugat cu toxoidul difteric modificat sau cel tetanic. Incidența anuală a meningitei a înregistrat valori de 20-50 $^0/_{0000}$, la copiii cu vârsta de 6 luni-2 ani (59). În România, datele referitoare la infecția cu *H. influenzae* sunt limitate la cele obținute prin studiile asupra cazurilor spitalizate, neexistând o evaluare populațională (18, 19, 20) (Tabelele II, III).

Tabelul II

Etiologia meningitelor la care a fost izolat agentul patogen la copii cu vârsta până la un an, comparativ cu cazurile peste 1 an (Statistica Clinicilor de Boli Infecțioase, București)

Grupul de vârstă <1 an (nou-născut, sugar, copil mic) – 454 cazuri (%)		Grupul de vârstă >1 an (copil peste 1 an, adult, bătrân) – 1.450 cazuri (%)	
1. Meningite frecvente	93,5	1. Meningite frecvente	86,6
Meningococ	29,9	Meningococ	57,6
Bacili Gram negativ	26,5	Pneumococ	28,0
Haemophilus influenzae	14,8		
Streptococ agalactiae B	6,2		
2. Meningite rare	6,5	2. Meningite rare	14,4
Stafilococ	4,2	Bacili Gram negativ	3,7
Alți germeni	1,8	Streptococ (A, D)	3,3
Streptococ (A, D)	0,5	Stafilococ	3,1
		Alți germeni	2,3
		Haemophilus influenzae	2,0

Tabelul III
Numărul de decese prin meningitele purulente şi etiologia acestora
(Statistică pe 1.000 cazuri internate în Spitalul de Boli Infecţioase Colentina)

Agentul patogen etiologic	Nr. cazuri	Decese	%
1. Meningococ	320	31	9,7
2. Pneumococ	198	92	46,5
3. *Haemophilus influenzae* tip b	39	17	43,6
4. Streptococ (*hemolitic, agalactiae, viridans,* enterococi)	16	4	24,0
5. Bacili Gram negativi (*E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Piocianic, Salmonella,* bacteroizi)	52	53	67,9
6. Alte bacterii	11	2	18,2
7. Germenii neizolaţi	340	76	19,0

Agentul patogen

H. influenzae face parte din genul *Haemophilus*, al cărui nume semnifică mecanismul prin care aceste microorganisme se încrucişează cu factorii prezenţi în globulele roşii. Cele mai multe specii de *Haemophilus* fac parte din flora saprofită a tractului respirator. Dintre cele 16 specii ale genului, *H. influenzae* este cea mai frecventă specie patogenă pentru om, urmată de *H. parainfluenzae, H. ducreyi, H. aegyptius, H. aphrophilus, H. paraphrophilus.*

Bacteriile din genul *Haemophilus* sunt Gram negativ, imobile, nesporulate, fiind aerobe sau facultativ anaerobe. Reduc nitraţii, şi fermentează carbohidraţii şi prezintă un polimorfism important în cadrul speciei. În culturi au un aspect coco-bacilar, cu dimensiuni de 0,2-0,3-0,5-2 μm. Aceşti agenţi sunt distruşi în 30 minute la 55°C sau mult mai repede de către radiaţiile UV, desicaţie şi antiseptice uşoare.

Tulpinile de *H. influenzae* sunt divizate în 8 biotipuri, după caracteristicile biochimice: producţia de indol, urează şi ornitin-decarboxilază. Biotipul I este cel mai frecvent izolat la pacienţii cu meningită. Copiii sănătoşi pot fi purtători ai numeroaselor biotipuri de *H. influenzae,* spre deosebire de adulţi, care găzduiesc unul singur (2). Tulpinile de *H. influenzae* pot fi clasificate, după prezenţa sau absenţa capsulei polizaharidice, în structuri antigenice distincte, care pot fi puse în evidenţă prin reacţii imune în prezenţa unui antiser specific (46). Au fost descrise 6 tipuri antigenice distincte, de la „a" la „f". Tulpinile incapsulate ale serotipului b sunt cel mai frecvent asociate cu infecţia invazivă (67). Totodată, *H. influenzae* poate fi subdivizată după proteinele de membrană externă (Tabelul IV).

Anticorpii dirijaţi către fiecare din aceste proteine: P_1, P_2 şi P_6 sunt parţial protectori, aspect demonstrat pe modele animale. Alte serotipuri sunt identificate la nivelul mucoaselor, determinând prin contiguitate afecţiuni ale urechii medii (otite medii) sau sinuzite (22). Virulenţa *H. influenzae* creşte în funcţie de diverşi factori. Structura poliribozil-ribitol-fosfat (PRP) a capsulei de la nivelul tulpinii b protejează microorganismul faţă de mecanismele de fagocitoză şi de activitatea complementului (71). Structurile membranei externe sunt formate din lipo-oligozaharide (LOZ) şi alţi constituenţi care sunt prezenţi la nivelul suprafeţei celulei. Anticorpii dirijaţi faţă de PRP din capsula tulpinii tip b prezintă reacţii încrucişate cu polizaharidele capsulare a numeroşi pneumococi şi enterobacterii. Prin utilizarea anticorpilor monoclonali s-au identificat 4 grupuri antigenice *H. influenzae* b. responsabile de inhibarea motilităţii ciliare la nivelul celulelor epiteliale respiratorii şi de inducerea unor reacţii inflamatorii ale meningelui (31). *H. influenzae* stimulează producerea a trei imunoglobuline A distincte datorită structurii proteazice, capabile să întrerupă legăturile peptidice în interiorul moleculelor de IgAs şi care favorizează afectarea mucoaselor (39). Sensibilitatea la antibiotice este variată. În afară de frecventa rezistenţă la macrolide (95% dintre tulpini prezintă o rezistenţă certă sau intermediară), se constată în prezent dezvoltarea acesteia şi la aminopeniciline în corelaţie directă cu producerea de betalactamaze de origine plasmidică (57). Inhibitorii de betalactamază, cum ar fi acidul clavulanic, restabileşte în mare parte eficacitatea aminopenicilinelor. Cefalosporinele de generaţia a III-a prezintă o eficacitate crescută (4, 17).

Tabelul IV
Caracteristicile tulpinilor de *H. influenzae* (după E.R. Moxon – 41)

Tulpina	Afectarea tractului respirator superior. Rata de portaj (%)	Principalele manifestări clinice
Necapsulată	30-80	Exacerbarea formelor cronice de bronşită, otită medie, sinuzite, conjunctivite
Capsulată, tip b	2-4 (prioritate pentru utilizarea vaccinului conjugat) <1 (la populaţia vaccinată)	Meningite, epiglotite, pneumonie şi empiem, artrite septice, celulite, osteomielite, pericardite, bacteriemie
Capsulată, tipurile A, C-F	1-2	Rar implicate în patologie

Procesul epidemiologic

Sursele de *Haemophilus influenzae* sunt reprezentate de *bolnavii cu forme tipice sau atipice de boală* care pot avea variate manifestări clinice; *omul purtător preinfecțios*, cu durată variabilă de diseminare; *purtătorul sănătos* rinofaringian, în proporții variate, în funcție de natura colectivităților, creșterea prevalenței acestora indicând un risc epidemic; *purtătorul fost bolnav convalescent*, cu posibilități de diseminare în timp, sau *purtătorul cronic*, cu eliminare intermitentă a agentului patogen. Secrețiile nazofaringiene constituie produsul patologic principal prin care sursele diseminează agentul patogen și contaminează organismele receptive (43).

Modul și căile de transmitere. Transmiterea *H. influenzae* de la sursă la organismul receptiv se poate realiza *direct*, prin inhalare de picături septice, contact fizic, sărut etc., și *indirect*, prin aer, obiecte și mâini recent contaminate. *Aerul contaminat* este calea cea mai frecvent incriminată în transmitere, deși acesta nu este un mediu favorabil supraviețuirii *Haemophilus influenzae*, care este distrus, în perioade variate de timp, prin desicație, variațiile de temperatură, acțiunea radiațiilor, mișcarea curenților de aer, intervenția decontaminanților și a poluanților de natură fizico-chimică. În anumite circumstanțe (aglomerații, lipsa igienizării), aerul este contaminat prin particulele Flügge eliminate de către sursele de agent patogen. Obiectele contaminate reprezintă o altă cale de transmitere a *Haemophilus influenzae*, iar diversitatea crescută, structurală și utilitară a acestora determină o permanentă, variată și intensă contaminare. Obiectele pot fi contaminate direct de la sursele de agent patogen sau indirect, prin intermediul celorlalte căi de transmitere (aer, mâini etc.).

Receptivitatea pentru infecția cu *H. influenzae* este maximă la copiii sub vârsta de 2 ani, descrește progresiv și dispare la vârsta de 6 ani. Valoarea protectivă imunitară dependentă de vârstă poate fi explicată de trecerea frecventă prin infecțiile subclinice cu localizare nazofaringiană, dar și printr-un fenomen de imunitate încrucișată, datorită asemănării antigenice între polizaharidul capsular al *Haemophilus influenzae* tip b și alți germeni, rolul cel mai important fiind deținut de unele tulpini de *Escherichia coli*. Nu se știe în mod cert dacă acești anticorpi au capacitate litică asupra bacteriei, și deci imunitatea este recunoscută a fi de tip umoral sau, cum s-a demonstrat experimental, anticorpii joacă rolul de opsonine specifice, favorizând fagocitarea germenilor, ceea ce ar determina activarea mecanismelor imunității celulare. Infecțiile neonatale sunt rare, manifestările invazive cele mai frecvente și cele mai grave (meningite, epiglotite) survenind după vârsta de două luni (23). Tulpinile necapsulate colonizează orofaringele copiilor după naștere. Copiii de vârstă școlară sunt purtători de tulpini necapsulate în proporție de 90%. În mod contrar, colonizarea cu *H. influenzae* tip b se întâlnește la mai mult de 5% dintre copii și adulți (24). Meningita cu *H. influenzae* tip b are cea mai mare incidență la copiii de 6-7 luni. Astfel, se estimează că în SUA cele mai numeroase cazuri de meningită cu *Haemophilus* apar la mai puțin de două luni, reprezentând cauza a 90% dintre celulite și artrite septice, 80% meningite, 75% dintre pneumonii. Incidența epiglotitelor este maximă la vârsta de 2-4 ani (26, 64). Severitatea infecțiilor cu *H. influenzae* depinde de vârstă, sexe, factorii etnici și rasiali, viața în colectivități închise de copii, absența alimentației naturale la sugar, factori genetici și antecedente patologice (neutropenia, deficit în imunoglobuline, anemia falciformă, splenectomia, hipotrofie fetală sau existența unei derivații LCR, traumatisme craniene, grefe de organ, mielom, infecții HIV/SIDA, bronșite cronice, diabet, alcoolism, frecvente infecții virale cu adenovirusuri sau virusurile gripale) (8, 11, 12, 32, 62, 63). Receptivitatea particulară a nou-născuților și copiilor de vârstă mică este atribuită lipsei anticorpilor anti-PRP. Nou-născuții prezintă o protecție maternă prin IgG specifice, al căror nivel scade în primele luni de viață. Instalarea unei imunități naturale nu se produce înaintea vârstei de 2-4 ani, astfel încât copiii de 2 luni-2 ani sunt în mod particular expuși la infecție (65).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. În funcție de mulți parametri care sunt dependenți de particularitățile organismului uman, precum și de tipul și serotipul capsular de *H. influenzae*, de condițiile naturale și socioeconomice, procesul epidemiologic se manifestă cel mai frecvent *sporadic*, rareori *endemic* și accidental *epidemic* (40, 61). Manifestarea sporadică este proprie continentului nord-american, urmat de țările Europei Occidentale și, mai ales, de nordul continentului și de unele țări africane (10, 37).

Semne clinice de recunoaștere

H. influenzae este agentul patogen implicat frecvent în patologia copilului. Meningita poate apărea în mai mult de 50% dintre cazurile de infecție diseminată, urmată fiind de pneumonie (12-15%), epiglotită (5-17%), celulită (6-15%) și bacteriemie izolată (2-11%). Osteomielitele, artritele septice sau pericarditele sunt mult mai rare (6, 33, 66).

Meningita cu *H. influenzae* tip b este prima cauză de infecție bacteriană cu localizare meningiană la copilul de 3 luni și 5 ani, fiind asociată cu o mortalitate de 5% și o prevalență a sechelelor cronice de 15-30% (14). *Incubația* poate dura mai multe zile, prin asocierea *H. influenzae* cu alte infecții ale căilor respiratorii superioare sau debutul se poate instala brusc, în câteva ore. *Debutul* și *perioada de stare* se caracterizează prin manifestări specifice oricărei meningite bacteriene, respectiv: febră, obnubilare, iritabilitate, anorexie, vărsături, detresă respiratorie sau tulburări ale conștienței. Copiii cu vârstă mai mare prezintă cefalee, redoarea cefei și fotofobie. Semnele neurologice de focalizare sunt semnalate la aproximativ o treime dintre pacienții care prezintă convulsii. În mod accidental pot apărea leziuni purpurice asemănătoare cu cele din infecția meningococică, asociate fiind cu fenomenele de coagulare intravasculară diseminată. Formele cu evoluție fulminantă sunt rare, letalitatea fiind sub 10%. Complicațiile (hematoame subdurale, cloazonări) și sechelele neurologice pot fi întâlnite la 30% din cazuri (68).

Infecțiile respiratorii au o localizare variată (9). *Epiglotita* se caracterizează prin instalarea bruscă a edemului care poate progresa până la obstrucția completă a căilor respiratorii, reprezentând deci o urgență majoră. *H. influenzae* este prima cauză a epiglotitelor

care pot apărea la vârsta de 2-4 ani. Se consideră că există probabil o predispoziție genetică, fiind mai frecvent întâlnite la caucazieni şi în mod excepţional la amerindieni şi eschimoşi. *Septicemiile* pot să apară în 90% dintre pacienţii cu epiglotită, dar focarele secundare extra-epiglotice sunt rare. Bolnavul prezintă un debut brutal cu febră, disfagie, stridor, dispnee şi hipersalivaţie, anxietate şi menţinerea capului în hiperextensie. La adulţi, debutul se instalează insidios, printr-o disfagie care apare progresiv. Nivelul letalităţii este de până la 80% dacă survine o obstrucţie rapidă (29).

Pneumonia cu *H. influenzae* poate să apară frecvent la copiii în vârstă de 4 luni până la 4 ani. Hemoculturile devin pozitive la 50% dintre aceştia şi pot fi depistate focare secundare de infecţie. Diagnosticul etiologic este dificil, aceste forme fiind greu de diferenţiat de pneumoniile determinate de *Streptococcus pneumoniae*. Evoluţia se poate caracteriza prin forme bronho-pulmonare sau de afectare interstiţială, cu reacţie pleurală şi empiem. La adult, cele mai frecvente pneumonii cu *H. influenzae* sunt produse de tulpini necapsulate, îmbolnăvirile fiind favorizate de un teren deficitar imunologic semnalat la persoanele cu etilism cronic (34).

Celulita apare în principal la copiii de până la 2 ani, cu localizare la nivelul bucal şi periorbital. Simptomele clinice debutează brutal, cu apariţia în câteva ore a manifestărilor specifice septicemice. În 10% din cazuri poate apărea o localizare secundară. *Artrita septică* cu *H. influenzae* apare mai ales la copiii de vârstă mică. Agentul patogen este izolat, în 70% din cazuri, din sânge şi lichidul articular. Chiar prin aplicarea corectă a tratamentului cu antibiotice, sechelele sunt posibile (7). *Septicemia* are o frecvenţă crescută, după cea produsă de *S. pneumoniae*, la copiii de până la 2 ani. Cei mai receptivi sunt copiii şi adulţii cu asplenie, drepanocitoză şi cei cu deficite imunitare grave (58). *Pericardita purulentă* este o complicaţie rară a septicemiei cu *H. influenzae*, reprezentând 5% din atingerile secundare din cursul unei pneumonii. Electrocardiografic se remarcă prezenţa epanşamentului pericardic. În multe cazuri se pot semnala şi osteomielita, endocardita, endoftalmia, pielonefrita, mediastinita, peritonita, iar epididimita şi tensiolita sunt mai rar semnalate. Au fost descrise forme de infecţie cu *H. influenzae* ca abcese la nivel cerebral, pulmonar, muscular şi periamigdalian (51).

Prevenţia

Studiile epidemiologice au demonstrat riscul crescut de transmitere a agentului patogen, mai ales la copii. Nivelul de contagiozitate variază între 6% la copiii de până la un an şi 0,5% la copiii de 4-6 ani. Totodată, starea de portaj este frecventă, iar măsurile de sterilizare prin terapia cu rifampicină sunt dificil de aplicat sau cu risc pentru această categorie de vârstă (60).

Măsurile generale de prevenţie constau în: supravegherea epidemiologică a colectivităţilor de copii, inclusiv măsuri de creştere a rezistenţei generale; supravegherea grupurilor cu risc; evitarea degradării mecanismelor de apărare la poarta de intrare rinofaringiană; depistarea şi sterilizarea purtătorilor; protecţia copiilor predispuşi la rinofaringite, amigdalite, faringite; evitarea aglomeraţiilor; igienizarea spaţiilor de locuit sau a celor destinate desfăşurării diverselor activităţi; decontaminarea periodică, inclusiv cu substanţe chimice în colectivităţile cu risc; protejarea convalescenţilor altor boli infecţioase; evaluarea periodică a circulaţiei *H. influenzae* tip b în colectivităţi; efectuarea de anchete seroepidemiologice pentru a aprecia fondul imunitar faţă de diferite serogrupuri circulante; educaţia populaţiei pentru cunoaşterea măsurilor de prevenire a acestei infecţii. *Măsurile speciale de prevenţie* se realizează prin administrarea unor antibiotice, cum ar fi: rifampicină, în doză de 20-40 mg/kg/zi, timp de 4 zile, fără a se depăşi 600 mg/zi, posologie aplicabilă de la vârsta de o lună. Ea se adresează contacţilor din familia bolnavilor (adulţii şi copiii sub 4 ani), precum şi copiilor şi adulţilor din colectivităţi. Prevenţia cu rifampicină la contacţii din colectivităţi este recomandată numai în cazul în care au apărut două sau mai multe forme invazive de infecţie cu *H. influenzae* pe o perioadă de 60 de zile (4). *Prevenţia specifică* se realizează prin vaccinarea antiinfecţie *cu H. influenzae*.

Letalitatea crescută, sechelele determinate de infecţiile invazive şi pierderile economice au stimulat preocupările în direcţia cunoaşterii imunogenităţii tulpinilor circulante ale Hib. Numai în SUA, pierderile economice se ridică anual la 2-3 miliarde de dolari, iar vaccinarea a numai 60% dintre copiii în vârstă de până la 18 luni ar aduce economii de 207 milioane de dolari (16). În această direcţie au fost orientate cercetările lui Fothergill şi Whright încă din anul 1933 şi ale lui Alexander *et al.*, în 1944. Interesul pentru extinderea utilizării vaccinurilor a crescut după 1974, când s-a constatat, în special pentru Hib, apariţia tulpinilor rezistente la ampicilină. În prezent, peste 30% din tulpinile izolate de la cazurile cu meningită sunt rezistente.

Cercetări ulterioare au stabilit că Hib are un antigen capsular de tipul poliribozol-ribitol-fosfat (PRP) specific de tip, responsabil de gravitatea infecţiilor sistemice, iar anticorpii anti-PRP au un rol protectiv important la o cantitate de 0,15-1 µg/ml (30). Până la două-trei luni de viaţă, anticorpii sunt de tip IgG, de origine maternă şi au un nivel de 0,15 µg/ml. Mai puţin cunoscute sunt implicaţiile imunogene ale lipooligozaharidelor (LOZ) somatice şi ale proteinelor membranei externe. La prepararea primelor vaccinuri, care s-a realizat în 1970, s-a plecat de la obţinerea unui antigen PRP lipsit de toxicitate. Dar *vaccinul capsular polizaharidic anti-PRP-Hib*, utilizat în SUA începând cu anul 1981,s-a dovedit slab imunogen pentru copiii în vârstă de 18 luni-5 ani.

Recent, s-a stabilit că anticorpii anti-Hib transmişi de la mamă la făt, ca şi cei produşi activ de copiii în vârstă de peste 4 ani, sunt anticapsulari polizaharidici şi în majoritate de tip IgG. În acest context a apărut preocuparea pentru obţinerea unor vaccinuri anti-Hib polizaharidice de tipul celor antimeningococice şi antipneumococice (47). Pentru creşterea capacităţii protective a anticorpilor anti-PRP-Hib s-au preparat vaccinuri de generaţia a II-a, care conţin o „proteină stimulatoare" şi care se cunosc sub denumirea de *vaccinuri anti-Hib conjugate*. Prepararea lor, realizată pentru prima dată în SUA, în 1987, în Laboratoarele Praxis Biologics şi, respectiv, Merck Sharp and Dhome, constă din cuplarea unui fragment de membrană Hib cu o proteină care-i creşte imunogenitatea (42). Astfel, s-au obţinut şi utilizat cu mult succes vaccinurile: PRP-D-6 (cuplaj între polizaharidul membranar al Hib cu o variantă inofensivă a toxinei difterice, cu o proteină a

bacilului difteric. Produs: Praxis Biologics, Rochester, New York); PRP-CRM-197-HbOC (cuplaj între polizaharidul membranar al Hib cu o proteină a unui mutant netoxigen al bacilului diferic); PRP-OMP (cuplaj între polizaharidul membranar al Hib cu un complex proteic al membranei externe a meningococului. Produs: Merck Sharp and Dhome, West Point, Pensylvania, sub denumirea comercială de Pedvax HIB); PRP-T (cuplaj cu o variantă a toxinei bacilului tetanic. Produs: Laboratorul Pasteur-Mérieux – Paris).

Vaccinul conjugat anti-Hib PRP-T a fost preparat şi utilizat în Franţa, Finlanda, Suedia şi alte ţări, cu rezultate protective specifice de peste 90% la copiii de 3-6 luni, vaccinaţi cu o doză, şi de 100% cu 2-3 doze la o lună interval (15). Acest tip de vaccin a fost comercializat în 1987 în SUA, fiind în prezent cel mai utilizat, administrându-se în 3 doze, fiecare conţinând 10 mcg PRP şi 20 mcg proteină tetanică. Administrat subcutanat la copiii în vârstă de 3, 4 şi 6 luni de zile, s-a dovedit protectiv la peste 90% dintre copiii vaccinaţi în vârstă de până la 36 luni de zile. Efectul protectiv poate fi întărit şi prelungit pe o durată de peste 2 ani la 80% dintre vaccinaţi, printr-o revaccinare la vârsta de 17-18 luni. Titrul anticorpilor de peste 1 µg/ml se înregistrează la 100% dintre copiii revaccinaţi. Vaccinul determină apariţia de anticorpi de tip IgG, IgM şi IgA, titrul cel mai ridicat fiind pentru IgG. Pentru copiii în vârstă de câteva luni, rezultatele vaccinării pot fi mult ameliorate prin utilizarea, la fiecare administrare, a unor tipuri diferite de vaccin anti-Hib. În general, se apreciază că pentru a imuniza un copil în vârstă de două luni este suficient să se administreze o singură doză pentru vaccinul Merck şi două pentru cel produs de firma Praxis. Vaccinul conjugat PRP-D determină seroconversia, cu titruri de peste 1 µg/ml la 89-100% faţă de numai 5% pentru vaccinul simplu PRP, într-o schemă care include câte o administrare la vârsta de 3, 4, 6 şi 14 luni. Imunizarea în acelaşi timp cu vaccinul DTP, antipoliomielitic şi rujeolic-parotidian-rubeolic are rezultate foarte bune. Şi cele două vaccinuri (PRP-CRM şi PRP-OMP), preparate şi utilizate în special în SUA, după anul 1989, s-au dovedit la fel de imunogene şi bine tolerate ca şi precedentele vaccinuri anti-Hib conjugate, când au fost administrate în 3 doze, la copiii în vârstă de 6 săptămâni şi până la 6 luni (73). Deşi se recomandă mai multe scheme de imunizare, se consideră pentru copiii în vârstă de 3 luni o seroconversie superioară după administrarea a trei doze de vaccin PRP-OMP. Primovaccinarea cu vaccin PRP-T, în trei doze la copiii în vârstă de 2-12 luni, şi o revaccinare la 18 luni asigură o protecţie specifică crescută. Pentru copiii în vârstă de peste 17 luni, toate cele patru tipuri de vaccin menţionate, administrate în trei doze, determină valori ale seroconversiei sensibil egale, cu diferenţe nesemnificative dependente de zona geografică, titrul anticorpilor specifici preexistenţi şi, în unele cazuri, de tipul vaccinului.

În SUA şi în alte ţări industrializate, a intrat în uz populaţional preparatul numit *Pedvax HIB*, care este un vaccin complex, conţinând un polizaharid capsular al tulpinii Ress al Hib şi o proteină complexă din capsula tulpinii B11 a *Neisseria meningitidis* serogrup B (74). Administrarea vaccinului la copiii în vârstă de 2-17 luni produce o seroconversie de 80-100%, cu un nivel al anticorpilor specifici de peste 1,0 µg/ml. Nu se recomandă la copiii mai mici de două luni şi la femeile gravide. La personalul cu imunodepresie răspunsul imunologic poate fi scăzut sau chiar absent. Vaccinarea primară constă din injectarea i.m. sau s.c. a 0,5 ml, în primele două luni de viaţă, urmată de a doua injectare de 0,5 ml după alte două luni. Cele două administrări trebuie să fie realizate până la vârsta de 12 luni, după care va urma o revaccinare cu aceeaşi doză, după un interval de cel puţin două luni de la ultima doză de vaccin. Copiii în vârstă de peste 15 luni, nevaccinaţi anterior anti-Hib, vor primi o singură doză de 0,5 ml. Reacţiile adverse postvaccinale sunt benigne şi pasagere (febră, eritem, induraţie). La persoanele cu stări alergice, pot apărea reacţii de tip anafilactic faţă de unele componente ale vaccinului sau diluantului, hidroxidul de aluminiu. Pedvax HIB nu interferează negativ cu alte tipuri de vaccin anti-Hib. Vaccinurile anti-Hib se pot administra concomitent, în zone anatomice diferite, cu cele anti-DTP, antipoliomielită şi/sau antirujeolă-parotidită-rubeolă (RPR), cu rezultate foarte bune (10). În general, vaccinarea anti-Hib este recomandată copiilor până la vârsta de 2 ani, când aceştia, în absenţa imunizării, riscă să fie grav afectaţi de infecţii invazive cu Hib şi pentru protecţia bolnavilor cu imunodepresie, moştenită sau dobândită în timpul vieţii (53, 96). Vaccinarea anti-*Haemophilus influenzae* tip b poate suprima riscul de meningită sau epiglotită şi reduce colonizarea rinofaringiană (28).

Combaterea

Infecţiile cu *Haemophilus influenzae* tip b necesită măsuri de combatere aplicate de urgenţă. Astfel, se vor efectua: ancheta epidemiologică; depistarea cazurilor cu diferite tipuri de infecţie, cu internarea în spital până la vindecarea clinică şi normalizarea LCR, în absenţa *H. influenzae* la nivelul rinofaringelui (dovedită prin control bacteriologic la 7-10 zile de la vindecarea clinică); depistarea şi sterilizarea purtătorilor; raportarea urgentă şi nominală; contacţii direcţi cu sursele de *H. influenzae* tip b vor fi protejaţi prin administrarea de rifampicină timp de 4 zile; decontaminarea va include şi utilizarea substanţelor chimice; se vor practica vaccinări şi revaccinări la persoanele din focar.

Infecţii cu alte specii de *Haemophilus influenzae*

Haemophilus aegyptius, denumit şi bacilul Koch-Weeks, este asemănător cu *H. influenzae* necapsulat, prezentând o similitudine de 78% cu ADN-ul acestuia. Se diferenţiază printr-o activitate de hemaglutinare, absenţa producţiei de indol şi susceptibilitatea la triacetilo-leandomicină (troleandromicină) (25). Acest agent patogen produce conjunctivite purulente sau febra purpurică braziliană, care este o infecţie fulminantă a nou-născuţilor şi copiilor, caracterizată clinic prin manifestări apărute brusc (febră, conjunctivită, vărsături, dureri abdominale) şi evoluţie rapidă spre şoc, necroză periferică şi deces în 48 de ore. Maladia a fost descrisă în 1984, ca febră purpurică braziliană, endemică în America de Sud, iar letalitatea este de 70% (38, 72).

Hameophilus ducreyi este un agent patogen care creşte cu dificultate în mediile de cultură, necesitând îmbogăţirea acestora cu factorul X şi V. Este izolat de la 60-70% dintre cazurile spitalizate, iar în frotiurile colorate se prezintă sub formă de cocobacili Gram negativ în lanţuri scurte. Această bacterie produce şancrul moale, boală cu transmitere sexuală şi o răspândire universală, cu creşterea prevalenţei în populaţiile defavorizate socioeconomic. Din punct de vedere clinic, şancrul este dureros, situat la nivelul organelor genitale externe şi în regiunea perianală, fiind însoţit în 50% din cazuri de o adenopatie inghinală, cu evoluţie spre supuraţie. Aproximativ 10% dintre bolnavi au asociat sifilisul primar. Tulpinile de *H. ducreyi* sunt rezistente la ampicilină şi frecvent rezistente la sulfamide sau tetracicline. Tratamentul de elecţie constă în administrarea eritromicinei (2 g/zi) şi trimethoprim-sulfamethoxazol (320 mg-1,6 g/zi) timp de 10 zile (36).

Haemophilus parainfluenzae este izolat din flora saprofită a nazofaringelui sau cavităţii bucale. Poate fi evidenţiat în circulaţia sangvină după manevrele de tratament stomatologic. Factorii de risc care favorizează manifestarea acestei infecţii sunt: otită medie, faringită, pneumonie, empiem, abces hepatic, meningită, endocardită şi infecţie a tractului urinar. În endocarditele cu *H. parainfluenzae*, embolizările bacteriene arteriale sunt frecvente. Tratamentul eficient necesită asocierea ampicilinei cu cefalosporine de generaţia a III-a şi aminoglicozidelor (41).

Haemophilus aphrophilus face parte din flora saprofită a cavităţii bucale. Cele mai multe infecţii produse de *H. aphrophilus* sunt precedate de traumatisme sau contaminări cu alţi agenţi patogeni. La pacienţii cu valvulopatii poate determina producerea unor endocardite sau abcese cerebrale. Alte manifestări clinice, mai rare, sunt: sinuzitele, pneumoniile, abcesele dentare, peritonitele, meningitele, osteomielita şi manifestările articulare. Tulpinile sunt sensibile la ampicilină, cefalospirine de generaţia a III-a, tetracicline, aminoglicozide şi cloramfenicol.

Haemophilus paraphrophilus este, de asemenea, un saprofit din flora orofaringiană normală, care poate determina, în unele condiţii de risc, endocardite, osteomielite şi infecţii ale tractului urinar (52).

Bibliografie

1. Adams G., Deaver K.A., Cochi S.L.: Decline of childhood *H. influenzae type b* (Hib) disease in the Hib vaccine era; *JAMA*, 1993, 269, 221-226.
2. van Alphen L., Bylmer H.A.: Molecular epidemiology of *H. influenzae type b*; *Pediatrics*, 1990, 85, 636-642.
3. Anderson E.C., Begg N.T., Crawshow S.C. *et al.*: Epidemiology of invasive *H. influenzae* infectious in England and Wales in the pre-vaccination era (1990-1992); *Epidemiol. Infect.*, 1995, 115, 89-100.
4. Angelescu M.: *Terapia cu antibiotice*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1998.
5. Barbour M.L., Mayou-White R.T., Coles C. *et al.*: The impact of conjugate vaccine on carriage of *H. influenzae type b*; *J. Infect. Dis.*, 1995, 171, 93-98.
6. Booy R., Hadgson S.A., Slack M.P. *et al.*: Invasive *H. influenzae* in the Oxford Region (1985-1991); *Arch. Dis. Child.*, 1993, 69, 2, 225-229.
7. Borenstein D.G., Simon G.L.: *H. influenzae* septic arthritis in adults; *Medicine*, 1986, 65, 191-201.
8. Brady M.T., Cuartas J.F.: Lack of association of *H. influenzae b* and cytomegalovirus infections; *Ped. Infect. Dis. J.*, 1989, 8, 6, 397-399.
9. Bresse J., Hartmann E., Lingwood C.A.: Receptor affinity purification of a lipidbinding adhesin from *H. Influenzae*; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175, 77-83.
10. Bylmer H.A., van Alphen L., Geelen-van den Brock L. *et al.*: Molecular epidemiology of *H. influenzae type b* in the Gambia; *J. Clin. Microbiol.*, 1992, 30, 2, 386-390.
11. Casadevall A., Dobroszyck J., Small C.: *H. influenzae type b* bacteremia in adults with AIDS and at risk for AIDS; *Am. J. Med.*, 1992, 92, 6, 587-590.
12. Cody A., Makintube S.: Day care attendance and other risk factors invasive *H. influenzae type b* disease; *Am. J. Epidemiol.*, 1993, 138, 5, 333-340.
13. Coulehan J.L., Michaels R.H., Williams K.E.: Bacterial meningitis in Navajo Indians; *Public Health. Rep.*, 1976, 91, 464-468; 1984, 99, 404-409.
14. Cuthill S.L.: Nontypable *H. influenzae* meningitis; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999, 18, 7, 660-662.
15. Dabernat H.: Activité du Centre National de Référence pour *H. influenzae*; bilan 1994-1995 l'après vaccination; *Med. Mal. Infect.*, 1996, 26, 6/7, 698-703.
16. Decker M.D., Edwards K.M.: *H. influenzae type b* vaccines; History choice and comparisons; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1998, 17, 113-116.
17. Doern G.V.: Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens of the respiratory tract; *Am. J. Med.*, 1995, 99, 3S-7S.
18. Drăgan M.: Antibioticoterapia în meningitele neonatale; Com. Consf. Interjud. USSMS Prahova – „Antibiotice azi şi în perspectivă", Sinaia, 1-2.11.1991, Caiet de referate, 63.
19. Drăgan M., Mihordea M.: *Antibioticoterapia meningitelor neonatale cu germeni Gram-pozitivi. Terapeutică şi Toxicologie clinică*, 1997, 87-92.
21. Duca E., Duca M., Furtunescu G.: *Microbiologie medicală*, ediţia a II-a, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1979.
22. Faden H., Duffy L., Wasielewski R. *et al.*: Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175, 1440-1445.
23. Falla T.J., Dobson S.R., Cook D.W.: Population-based study of non-typable *H. influenzae* invasive disease in children dud neonatalis; *Lancet*, 1993, 341, 851-854.

24. Farley M.M., Stephens D.S., Brachman P.S. *et al.*: Invasive *H. influenzae* disease in adults; *Ann. Intern. Med.*, 1992, 116, 806-812.
25. Gilsdorf J.R.: *H. influenzae non-type b* infections in children; *Amer. J. Dis. Child.*, 1987, 141, 1063-1965.
26. Hanna J.N.: The epidemiology of invasive *H. influenzae* infections in children under five years of age in the Northern Territory. A three-year study; *Med. J. Aust.*, 1990, 152, 234-240.
27. Hansman D., Hanna J., Morey F.: High prevalence of invasive *H. influenzae* disease in central Australia; *Lancet*, 927, 2-4.
28. Harrison L.H., Broowe C.V., Hightower A.W.: *H. influenzae type b* polysacharide vaccine: an efficacy study. *H. influenzae* Vaccine Efficacy Study Group; *Pediatrics*, 1989, 84, 2, 255-261.
29. Hope R.A., Hodge H.S., Longmore J.M.: *Manual de medicină clinică*; Oxford, ediția a III-a, Ed. Medicală, București, 1995.
30. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*; Ed. Polirom, Iași, 1995.
31. Jacquex M.: Role of lipo-oligosaccharides and lipopolysaccharides in bacterial adhenance; Trends Microbiol., 1996, 4, 408-410.
32. Kawonen M., Zygimantas C., Jaakko T.: Association between type 1 diabetes and *H. influenzae type b* vaccination hirth cohort study; *BMJ*, 1999, 318, 7192, 1169-1173.
33. Klein J.O., Feigin R.D., McCracken G.H.: Report of the Task Forcein diagnosis and management of meningitis; *Pediatrics*, 1986, 78, 501-505.
34. Kristensen K.: *H. influenzae type b* infections in adults; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1989, 21, 6, 651-653.
35. Lau Y.L.: Les pathologies à *H. influenzae de type b* en Asie; *Bull. OMS*, 2000, 77, 2, 7-9.
36. Lee Hand W.: *Haemophilus* species. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Churchill-Livingstone, 2000, 2378-2382.
37. Lehman D.: Epidemiology of acute respiratory tract infections, especially thore due to H. *influenzae* in Papua New Guinean children; *J. Infect. Dis.*, 1992, 165, 20-25.
38. Lesse A.J., Gheesling L.L., Bittner W.E. *et al.*: Stable conserved outer membrane epitope of strains of *H. influenzae* biogroup aegyptius associated with Brasilian purpuric fever; *Infect. Immun.*, 1992, 60, 1351-1357.
39. Liu V.C., Smith A.L.: Molecular mechanism of *H. influenzae* pathogenicity; *Antib. Chimioth.*, 1992, 45, 30-51.
40. Makela P.H., Takala A.K., Peltota H. *et al.*: Epidemiology of invasive *H. influenzae type b* disease; *J. Infect. Dis.*, 1992, 165, S2-S6.
41. Moxon E.R., Murplhy T.F.: *Haemophilus influenzae*. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Churchill-Livingstone, 2000, 2369-2378.
42. Munson R.S., Kabeer M.H., Lenoir A.A. *et al.*: Epidemiology and prospects for prevention of disease due to *H. influenzae* in developing countries; *Rev. Infect. Dis.*, 1989, 11, 588-597.
43. Murphy T.F., Clements J.F., Petroni M. *et al.*: *H. influenzae type b* in respiratory secretions; *Ped. Infect. Dis. J.*, 1989, 8, 3, 148-151.
44. Murphy T.F.: *H. influnezae* and viruses 100 years later: from influenza to human immunodeficiency virus; *Am. J. Med.*, 1992, 92, 6, 583-586.
45. Musser J.M., Kroll J.S., Granoff D.M. *et al.*: Global genetic structure and molecular epidemiology of encapsulated *H. influenzae*; *Reviews Infect. Dis.*; 1990, 12, 1, 75-111.
46. Nizet V., Colina K.F., Almquist J.R. *et al.*: A virulent noncapsular *H. influenzae; J. Infect. Dis.*, 1996, 173, 180-186.
47. Olivier C.: *Haemophilus b* vaccines; *Press Med.*, 1992, 21, 20, 923-925.
48. Peltola H., Rad T.O., Jonsdottir K. *et al.*: *Haemophilus influenzae* infections in Scandinavia: a five-country analysis of the incidence and the main clinical and bacteriologic characteristics; *Rev. Infect. Dis.*, 1990, 12, 708-715.
49. Peltola H.: Severe *H. influenzae type b* diseases in Asia; *Bull. WHO*, 1999, 88, 11, 878-887.
50. Peltola H.: Spectre des infections graves à *H. influenzae de type b* en Asie et charge de morbidité; *Bull. OMS*, 2000, 77, 2, 124-134.
51. Pilly E.: Infections à *H. influenzae*. În: APPIT, *Maladies Infectieuses*, ediția a XII-a, 2M2, Paris, 1992, 368-372.
52. Quention R., Musser J.M., Mellouet M. *et al.*: Typing of urogenital, maternal and neonatal isolates of *H. influenzae* and *H. parainfluenzae* in correlation with clinical source of sialation and evidence for a genital specificity of *H. influenzae byotipe*; *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 27, 2286-2294.
53. Reinert P., Liwartowski A., Debernat H. *et al.*: Epidemiology of *H. influenzae type b* disease in France; *Vaccine*, 1993, 11, 1, 38-42.
54. Rusin P., Adam R.D., Peterson E.A. *et al.*: *H. influenzae* an important cause of maternal and neonatal infections; *Obstet. Gynecol.*, 1991, 77, 1, 92-96.
55. Sānsoni A., Rappuoli S., Viti S. *et al.*: Immunity to *H. influenzae type b* on sample population from central Italy; *Vaccine*, 1992, 10, 9, 627-630.
56. Santosham M.: Prevention of *H. influenzae type b* disease; *Vaccine*, 1993, 11, 1, S 52-57.
57. Santanam P., Morenzoni G., Kayser F.H.: Prevalence of antimicrobial resistance in *H.* influenzae in Greece, Israel, Lebanon and Marocco; *Microbiol. Infect. Dis.*, 1990, 9, 11, 818-820.
58. Sato T., Wada J., Okazaki M. *et al.*: Study on septicaemia in infant children in the past 20 years. Part. I. An analysis of causal organisms in Japanese; *Kansenshogaku Zasshi*, 1996, 70, 775-783.
59. Schefele D.W., Jadavji T.P., Law B.J. *et al.*: Recent trends in pediatric *H. influenzae type b* infectious in Canada; *Can. Med. Assoc. J.*, 1996, 154, 1041-1047.

60. Shapiro E.D., Ward J.I.: The epidemiology and prevention of disease caused by *H. influenzae type b*; *Epidemiol. Reviews*, 1991, 13, 113-143.
61. Sherry B., Emanuel I., Kronmar R.A. *et al.*: Interannual variation of the incidence of *H. influenzae type b* meningitis; *JAMA*, 1989, 261, 1924-1929.
62. Steinhart R., Reingold A.L., Taylor F. *et al.*: Invasive *H. influenzae* infections in men with HIV infection; *JAMA*, 1992, 268, 23, 3350-3352.
63. Sturm A.W., Mostert R., Roning P.J. *et al.*: Outbreak of multiresistant non-encapsulated *H. influenzae* infections in a pulmonary rehabilitation centre; *Lancet*, 1990, 335, 8683, 214-216.
64. Takala A.K., Clements D.A.: Socioeconomic risk factors for invasive *H. influenzae type b* disease; *J. Infect. Dis.*, 1992, 165 (Suppl. 1), S 11-S15.
65. Yi K., Sethi S., Murphy T.F.: Human immune response to montypeable *H. influenzae* in chronic bronchitis; *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 1247-1252.
66. Wagner D.C., McCracken G.H.: Infections à *Haemophilus*. În: *Principes de médecine interne*, T.R. Harrison (coord.), ediția a V-a, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1992, 616-620.
67. Waggoner-Fountain L.A., Hendly J.O., Cody E.J.: The emergence of *H. influenzae type a* and *f* as significant pathogenes; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 1322-1324.
68. Ward J.I., Fraser D.W., Baraff L.I. *et al.*: *H. influenzae* meningitis. A national study of secondary spread in household contacts; *N. Neg. J. Med.*, 1979, 301, 122-125.
69. Ward J.I., Lum M.K., Margolis H.S. *et al.*: *H. influenzae* in Alaskan Eskimos: Characteristics of a population with an unusual incidence of invasive disease; *Lancet*, 1982, 1, 1281-1285.
70. Ward J.I., Zangwill K.M.: *Haemophilus influenzae* vaccines. În: *Vaccines*, S.A. Plotkin, W.A. Orestein (coord.), ediția a III-a, 1999, 183-221.
71. Weiser J.N., Love J.M., Maxoin E.R.: The molecular mechanism of phase variation of *H. influenzae* lipopolysaccharide; *Cell.*, 1989, 4, 657-665.
72. *** Brazilian Purpuric Fever Study Group. Epidemic purpura fulminans associated with antecedent purulent conjunctivitis; *Lancet*, 1987, 2, 757-761; 761-763.
73. *** Progress toward elimination Hib disease among infants and children, US-1993-1994; *MMWR*, 1995, 44, 29, 545-550.
74. *** *H. influenzae type b* disease – US; *MMWR*, 1996, 45, 12, 901-906.
75. *** *H. influenzae* invasive disease among children aged < 5 years, California, 1990-1996; *MMWR*, 1998, 47, 35, 737-740.
76. *** Progress toward eliminating *H. influenzae type b* disease among infants and children – US, 1987-1997; *MMWR*, 1998, 47, 46, 993-998.
77. *** Summary of notifiable disease United States; 1999, *MMWR*, 2001, 48, 53.

Bruceloza

Ioan Stelian Bocşan

Date generale

Bruceloza este o boală infecţioasă bacteriană cosmopolită comună animalelor şi omului, determinată de 4 specii (17 biotipuri) din cele 7 reprezentante ale genului *Brucella: B. abortus, B. melitensis, B. suis, B. cani* (*B. neotomae, ovis* şi *maris* nu sunt patogene pentru om). Este o zoantroponoză cu importanţă pentru sănătatea publică şi pentru economie, în majoritatea ţărilor în curs de dezvoltare (1, 7, 8, 12, 23, 24, 26, 27). Este pe lista entităţilor care pot fi încadrate ca potenţială armă biologică în scop bioterorist (2, 15). *Definiţia de caz* a brucelozei se bazează pe următoarele elemente clinice: debut insidios sau brusc; febră continuă, intermitentă sau neregulată de durată variabilă; transpiraţii profuze predominant nocturne; astenie, anorexie, scădere în greutate; cefalee, artralgii şi dureri generalizate; posibile localizări de organ ale infecţiei. Elementele de laborator: izolarea *Brucella* din prelevate clinice; titru al seroaglutininelor ≥ 160 în cel puţin o probă de ser recoltat după debutul clinic al bolii; depistarea anticorpilor antipolizaharidici prin ELISA, testul cu 2-mercaptoetanol, RFC, test Coombs, IF, RIA; CIE pozitivă pentru anticorpi faţă de proteinele anticitosolice (4, 7, 12, 27).

Prima descriere a bolii datează din timpul războiului din Crimeea (1861, Marston) când a fost numită febră gastrică remitentă mediteraneană. Bruce (1871) izolează germenii din splina celor decedaţi prin bruceloză şi îi numeşte micrococi, datorită dimensiunii mici; tot el realizează prima infecţie experimentală, fatală, pe maimuţe. Numele său a fost dat genului şi bolii. Boala este descrisă clinic, în 1897, de Hughes, iar Wright şi Semple descriu testul de seroaglutinare cu suspensie de germeni omorâţi prin căldură. Zammit (1905-1907) descrie infecţia la capre şi demonstrează experimental transmiterea bolii prin lapte de capră, fapt demonstrat de epidemia de bruceloză izbucnită în rândul echipajului de pe vasul „Joshua Nicholson" care transporta capre din Malta la New York şi ai cărui marinari s-au îmbolnăvit după consum de lapte de la caprele transportate. În 1895, Bang descrie rolul *B. abortus* în avortul epidemic la vaci. În 1918, Alice Evans demonstrează similitudinea efectelor infecţiei cu *B. abortus* şi *B. melitensis*, secundar consumului de lapte de vacă contaminat (9). În 1914, se izolează

B. suis de la un avorton porcin. *B. canis* a fost descoperită în 1964 de Carmichael (12, 27).

Agentul etiologic

Brucelele sunt cocobacili Gram negativ, imobili şi nesporulaţi, a căror cultivare în laborator este dificilă (12, 23). Rezistenţa lor în mediul extern este foarte ridicată, suportă uscarea, temperaturile joase (la 4°C sunt viabile 3-6 luni), supravieţuind mult timp în produsele lactate nepasteurizate (în lapte, unt şi brânzeturi rezistă timp de peste 45 de zile; fermentaţia acidă este în general defavorabilă dezvoltării germenilor). Sunt distruse prin tratarea cu decontaminanţi uzuali şi cu procedeele termice (fierbere, pasteurizare).

Brucella melitensis deţine cel mai înalt potenţial de patogenitate şi infecţiozitate pentru om, manifestările fiind obişnuit acute. Infecţia la om este frecvent subclinică, latentă sau cronică. Sursele de origine animală sunt reprezentate, în principal, de bovine pentru *Brucella abortus* (9 subtipuri), dar şi de alte specii, ca bizonul, cămila, iacul. *Brucella melitensis* (3 subtipuri cunoscute) apare în special la caprine şi ovine. *Brucella suis*, subtipurile 1-3, apare la porcii sălbatici şi domestici, subtipul 2 la iepuri, iar subtipul 4 la renii din regiunile de tundră din zonele subarctice. În România, *Brucella abortus* şi *B. suis* au fost izolate la om şi la animale (23). Bruceloza este o boală sistemică, cu debut insidios sau brusc şi durată inconstantă, caracterizată de o simptomatologie polimorfă din care nu lipseşte febra continuă, intermitentă sau neregulată, cu durată variabilă, frecvent prelungită, ea particularizând denumirea bolii, înainte de identificarea agentului patogen: „febră de Malta", „febră ondulantă", „febră mediteraneană" (8, 12, 24).

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată, aproape exclusiv, de animalele bolnave (indiferent de specie), fiind citate doar câteva cazuri având ca sursă omul bolnav (5, 7, 8, 12, 14, 16, 23, 24, 26, 27). Sursa este reprezentată, în primul rând, de animalele domestice (bovine, porcine, ovine, caprine, cămile, dromaderi, câini), dar şi de cele sălbatice (bizoni, mistreţi, iepuri, reni, rozătoare). Animalele pot fi *bolnave*, cu forme acute, latente sau cronice, şi *purtătoare*, cu mare potenţial epidemiologic prin durată şi prin masivitatea eliminării germenului prin urină, lapte, secreţii, produse de sarcină: placentă, lichide fetale, avortoni (bruceloza fiind una din cauzele cele mai importante de avort la bovine, porcine, ovine, caprine). Bruceloza este o boală cu focalitate naturală, sursele de agent patogen se întreţin, în circuitul natural, prin două gazde: un vertebrat sălbatic (rozătoare) şi un artropod.

Moduri şi căi de transmitere. Boală de natură ocupaţională, bruceloza este transmisă la om, în două treimi din cazuri, prin contactul nemijlocit al conjunctivei sau tegumentelor umane lezate cu produse de origine animală contaminate: sânge, secreţii, ţesuturi sau cu animale infectate (3, 7, 7, 8, 12, 24, 26, 27). Persoanele cu ocupaţiile asociate cu un risc crescut de boală sunt îngrijitorii de animale, medicii veterinari, lucrătorii din abatoare, laboratoare şi din industriile prelucrătoare de produse animaliere, zootehnicienii (3, 11, 12). S-au citat cazuri de autoinoculări accidentale în sacul conjunctival, la medicii veterinari şi fermieri, în cursul manipulării unui vaccin viu antibrucelozic de uz veterinar (1, 27). Transmiterea brucelelor este posibilă prin consumul de carne, eventualitate mai rară datorită numărului redus de brucele în ţesutul muscular şi condiţionată de consumul cărnii insuficient prelucrate termic („în sânge"). Este mai frecventă transmiterea prin lapte şi derivate de lapte nepasteurizat, *Brucella melitensis* fiind mai rezistentă decât *Brucella abortus* la inactivarea prin sucul gastric. Antiacidele şi alte medicamente care scad aciditatea gastrică favorizează infecţia cu brucele. Călătorii în anumite regiuni (Italia, Franţa, Grecia, Mexic) sunt expuşi riscului de a contracta boala prin ingestie de produse lactate nepasteurizate, în special brânză de capră sau oaie (7, 8, 12, 26, 27). Transmiterea este, de asemenea, posibilă la muncitorii din abatoare sau în laboratoare, prin inhalarea aerosolilor contaminaţi, fiind suficientă o doză infectantă mai mică decât în cazul transmiterii pe cale cutanată (3, 7, 8, 11, 12, 14, 26). Transmiterea interumană este extrem de rară, dar posibilă prin transfuzii de sânge contaminat, transplant de măduvă, prin lapte matern, pe cale sexuală (s-au evidenţiat brucele în spermatozoizii umani) (7, 10, 13, 19, 21, 27).

Receptivitatea la infecţie este generală. Boala apare mai frecvent la bărbaţii adulţi, în legătură cu expunerea ocupaţională, dar nu este exclusă apariţia îmbolnăvirilor şi la copii, prin consumul produselor lactate contaminate. Majoritatea cazurilor apar primăvara şi vara, legat de biologia animalelor (perioada fătărilor). Imunitatea, la început nesterilă, devine, în timp, de tip steril, postinfecţios. Acest proces de conversie se realizează lent, ondulant, permiţând recăderi la intervale de 1-2 ani şi uneori cronicizarea infecţiei. Reîmbolnăvirile sunt posibile (7, 8, 26, 27).

Manifestarea procesului epidemiologic. Datorită efortului susţinut de aplicare a programelor eficiente de prevenţie la animale, îndeosebi bovine, incidenţa brucelozei umane a scăzut, cu înregistrarea unui număr mediu anual de 500.000 de cazuri noi raportate la OMS. Din cauza polimorfismului clinic şi a dificultăţilor de diagnostic, precum şi raportărilor deficitare, adevărata incidenţă este probabil mai mare. Numărul infecţiilor inaparente depăşeşte net numărul celor clinic manifeste (10/2-10/1). Multe specii de animale domestice şi sălbatice sunt receptive la bruceloză, fapt care explică existenţa bolii în toată lumea, cu prevalenţă mai mare în Bazinul Mediteranei, Peninsula Arabică, America de Nord şi Sud, Asia de Sud-Est, Europa (7, 8, 12, 27). *Brucella melitensis* determină majoritatea cazurilor de import, în ţările dezvoltate. Infecţia indigenă cu *Brucella melitensis* este prezentă, în primul rând, în Bazinul Mediteranei, America Latină, Asia. Infecţia cu *Brucella abortus* se întâlneşte în întreaga lume, dar a fost eliminată în unele ţări europene, în Japonia şi Israel. Considerând speciile de *Brucella* în totalitatea lor, infecţia este mai frecventă în India, Mexic, Franţa, Irlanda, Brazilia, Venezuela, Africa de Sud (7, 8, 12, 26, 27). Scăderea incidenţei brucelozei în România este evidenţiată de aspectul sporadic şi de rarele izbucniri epidemice, limitate la condiţii de risc profesional (23).

Semne clinice de recunoaştere

Incubaţia durează obişnuit 5-60 de zile, dar poate ajunge şi la câteva luni. Infecţia este, frecvent, asimptomatică, iar în formele manifeste clinic simptomatologia polimorfă întârzie diagnosticul, ajungându-se în faza complicaţiilor cronice supurative osteo-articulare, neurologice sau genito-urinare (12, 13, 17, 22, 26, 27, 28). *Diagnosticul clinic* se susţine prin investigaţiile de laborator care asigură identificarea germenului din sânge, ţesuturi, produse patologice, la care se adaugă diagnosticul serologic. Se interpretează rezultatele obţinute pe seruri pereche, utilizându-se reacţia de aglutinare (Wright) pozitivă la titruri mai mari de 1/160 sau reacţii imunoenzimatice (ELISA). Reacţia de aglutinare pe lamă este mai puţin semnificativă comparativ cu reacţia în tuburi. La bolnavii cu bruceloză acută, titrul de anticorpi aglutinanţi se pozitivează la peste 1/160, la 4-6 săptămâni de la debut, ajunge la maximum în 2-3 luni, apoi scade treptat şi poate rămâne la titruri joase, timp de 1-5 ani, la cazurile cronicizate cu abcese de organ. În cazurile seronegative pentru aglutinine este util testul Coombs. În diagnosticarea şi supravegherea brucelozei la om şi animal s-au dovedit eficiente testarea precipitinelor, testul de aglutinare pe placă cu roz Bengal (util în monitorizarea efectelor tratamentului antiinfecţios), CIE, HAP, ELISA, RIA şi testul cardio-lipidic. Testul intradermic cu antigeni bruceloşi proteici (brucelina şi brucelergenul) pot da rezultate fals pozitive, în până la 10% din cazurile acute, şi se corelează slab cu serodiagnosticul. Testul de inhibare a migrării leucocitelor, ca alternativă pentru intradermoreacţie, este mai simplu, presupune un singur contact cu pacientul (la recoltarea sângelui) şi nu modifică statusul imun al acestuia (4, 5, 12, 18, 20, 27, 29). Particularităţile clinice, latenţa şi dificultatea tratamentului sunt consecinţe ale parazitismului facultativ intracelular. Acesta asigură brucelelor protecţie faţă de mecanismele de apărare, supravieţuirea în celulele fagocitare şi ale sistemului reticulo-endotelial şi conferă brucelozei potenţialul de boală granulomatoasă. Imunitatea eficientă se instalează tardiv şi implică atât componenta umorală, cât şi pe cea mediată celular. Bruceloza umană este condiţionată de distribuţia şi evoluţia epizootologică. Cazurile se clasifică în: *suspecte* = cazuri compatibile cu descrierea clinică şi având legătură cu cazuri suspecte sau confirmate de la animale ori cu produse de la animale contaminate; *cu probabilitate* = caz suspect cu reacţie pozitivă la proba cu roz Bengal şi *confirmate* = caz suspect sau probabil confirmat prin laborator (26).

La animale, bruceloza evoluează ca o infecţie cronică, cu persistenţă pe viaţă. Localizarea brucelelor în organele de reproducere, atât la femele cât şi la masculi, explică avorturile şi sterilitatea, ca manifestări clinice majore. Numeroase cazuri de bruceloză la animale evoluează asimptomatic, mărind riscul pentru oameni.

Prevenţie şi combatere

Măsurile de prevenţie implică educaţia populaţiei privind riscul consumului de lapte şi produse din lapte nefiert sau nepasteurizat. În abatoare, ferme, laboratoare de profil medical şi biologic, se impun limitarea expunerii şi manipularea atentă a cărnii şi a altor produse posibil contaminate, cu protejarea tegumentelor expuse. Supravegherea serologică a animalelor de fermă sau crescătorii permite aprecierea răspândirii bolii şi a eficienţei măsurilor de prevenţie. Limitarea infecţiei prin decontaminare, dezinsecţie, deratizare poate fi completată prin imunoprofilaxie activă. Vaccinarea bovideelor cu *vaccin viu atenuat* de *B. abortus*, tulpina 19, şi a caprinelor şi ovinelor cu *B. melitensis*, tulpina Rev 1, şi *B. suis*, tulpina 2, a redus semnificativ incidenţa bolii la animale (7, 8, 12, 25, 26, 27). Inocularea accidentală a tulpinilor din vaccin, la om, a produs bruceloză secundară (1). Vaccinarea cu vaccin viu atenuat (*B. abortus* tulpina 19 BA şi 104 M) a indivizilor cu risc s-a aplicat larg China şi fosta URSS, cu rezultate foarte bune. Multe ţări nu au adoptat însă vaccinarea la om, ci doar un control serologic şi biologic (intradermoreacţia Burnett), cu aplicare la personalul expus infecţiei. Bruceloza este o boală cu raportare nominală şi internare obligatorie în spital, dictată de dificultăţile de tratament, şi nu de contagiozitate.

Ancheta epidemiologică permite depistarea surselor de origine animală, în scopul tratării şi îndepărtării lor şi, concomitent cu cea epizootologică, reducerea transmiterii agentului patogen prin decontaminare, igienizare şi salubrizare. Tratamentul se realizează utilizând combinaţii de antibiotice, timp de cel puţin 6 săptămâni: tetraciclină + streptomicină (se preconizează înlocuirea ei cu gentamicină) *sau* doxiciclină + rifampicină *sau* tetraciclină + streptomicină + cotrimoxazol. Recăderile care pot surveni (5% din pacienţi) nu se datorează rezistenţei la antibiotice, ci parazitismului intracelular al germenului, precum şi caracterului granulomatos al bolii şi necesită repetarea aceloraşi regimuri terapeutice (6, 27). De aceea, supravegherea epidemiologică, epizootologică, clinică şi cu laboratorul are caracter de continuitate.

Bibliografie

1. *** Human Exposure to *Brucella abortus* Strain RB51-Kansas, 1997; *MMWR*, 1998, 47; 172-175.
2. *** Suspected brucellosis case prompts investigation of possible bioterrorism-related activity-New Hampshire and Massachusetts, 1999; *MMWR*, 2000, 49, 509-512.
3. Al-Shamahy H.A., Whitty C.J., Wright S.G.: Risk factors for human brucellosis in Yemen: a case control study; *Epidemiol. Infect.*, 2000, 125, 309-313.
4. Araj G.F.: Human brucellosis: a classical infectious disease with persistent diagnostic challenges; *Clin. Lab. Sci.*, 1999, 12, 207-212.
5. Boschiroli M.L., Foulongne V., O'Callaghan D.: Brucellosis: a worldwide zoonosis; *Curr. Opin. Microbiol.*, 2001, 4, 58-64.
6. Carrillo C., Gotuzzo E.: Brucellosis. În: *Current Therapy of Infectious Disease*, Schlossberg D (coord.), ediţia a II-a, Mosby Inc., 2001, 471-474.

7. CDC, 2000: Brucellosis (*Brucella melitensis, abortus, suis,* and *canis*). http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/ brucellosis_t.htm
8. Chin J.: Brucellosis. În: *Control of Communicable Diseases Manual*, ediția a XVII-a, APHA, Washington DC, 2000, 75-78.
9. Colwell R.R.: Alice C. Evans: breaking barriers; *Yale J. Biol. Med*., 1999, 72, 349-356.
10. Ertem M., Kurekci A.E., Aysev D. *et al*.: Brucellosis transmitted by bone marrow transplantation; *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26, 225-226.
11. Fiori P.L., Mastrandrea S., Rappelli P., Cappuccinelli P.: *Brucella abortus* infection acquired in microbiology laboratories; *J. Clin. Microbiol*., 2000, 38, 2005-2006.
12. Hall W.H.: Brucellosis. În: *Bacterial Infections of Humans. Epidemiology and Control*, Evans A.S. & Brachman P.S. (coord.), ediția a II-a, Plenum Medical Book Company, New York, Londra, 1991, 133-149.
13. Khan M.Y., Mah M.W., Memish Z.A.: Brucellosis in pregnant women; *Clin. Infect. Dis*., 2001, 32, 1172-1177.
14. Landau Z., Green L.: Chronic brucellosis in workers in a meat-packing plant; *Scand. J. Infect. Dis*., 1999, 31, 511-512.
15. Leggiadro R.J.: The threat of biological terrorism: a public health and infection control reality; *Infect. Control. Hosp. Epidemiol*., 2000, 21, 53-56.
16. Memish Z.A., Mah M.W.: Brucellosis in laboratory workers at a Saudi Arabian hospital; *Am. J. Infect. Control*., 2001, 29, 48-52.
17. Milionis H., Christou L., Elisaf M.: Cutaneous manifestations in brucellosis: case report and review of the literature, *Infection*, 2000, 28, 124-126.
18. Mishal J., Ben-Israel N., Levin Y. *et al*.: Brucellosis outbreak: analysis of risk factors and serologic screening; *Int. J. Mol. Med*., 1999, 4, 655-658.
19. Moreno S., Ariza J., Espinosa F.J. *et al*.: Brucellosis in patients infected with human immunodeficiency virus; *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*.; 1998, 17, 319-326.
20. Orduna A., Almaraz A., Prado A. *et al*.: Evaluation of an immunocapture-agglutination test (Brucellacapt) for serodiagnosis of human brucellosis; *J. Clin. Microbiol*., 2000, 38, 4000-4005.
21. Palanduz A., Palanduz S., Guler K., Guler N.: Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk; *Int. J. Infect. Dis*., 2000, 40, 55-56.
22. Piampiano P., McLeary M., Young L.W., Janner D.: Brucellosis: unusual presentations in two adolescent boys; *Pediatr. Radiol*., 2000, 30, 355-357.
23. Răducănescu H., Bica-Popii V.: Genul *Brucella*. În: *Bacteriologie veterinară*; Ed. Ceres, București, 1986, 250-258.
24. Șuteu O.: Bruceloza. În: *Epidemiologie pentru medicii de familie*; sub red.: Bocșan I.S.: Ed. Med. Univ. „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 1999, 247-251.
25. Vemulapalli R., He Y., Cravero S. *et al*.: Over expression of protective antigen as a novel approach to enhance vaccine efficacy of *Brucella abortus* strain RB51; *Infec. Immunity*, 2000, 68, 3286-3289.
26. WHO, 1997: Brucellosis. http://www.who.int/inf-fs/en/fact173.html
27. Young E.J.: *Brucella* species. În: *Principles and Practice of Infectious Disease*, Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2386-2393.
28. Yousif B., Nelson J.: Neurobrucellosis – a rare complication of renal transplantation; *Am. J. Nephrol*., 2001, 21, 66-68.
29. Zerva L., Bourantas K., Mitka S. *et al*.: Serum is the preferred clinical specimen for diagnosis of human brucellosis by pcr; *J. Clin. Microbiol*., 2001, 39, 1661-1664.

Tularemia

Ioan Stelian Bocșan

Date generale

Tularemia este o boală infecțioasă rară produsă de *Francisella tularensis*. Simptomatologia este corelată cu poarta de pătrundere a bacteriei în organism: oculo-ganglionară, ulcero-ganglionară, pneumonică și tifoidică. Specia umană este deosebit de receptivă la această infecție. Sursele de agent patogen sunt reprezentate de iepuri sălbatici, șoareci de câmp și șobolani. Omul se contaminează fie prin contact nemijlocit cu astfel de animale bolnave, fie prin înțepătura insectelor hematofage care le parazitează. Există posibilitatea prevenției cu vaccin viu atenuat (4, 10, 15). În pofida antibioticelor și vaccinurilor disponibile, tularemia rămâne o problemă importantă de sănătate publică prin morbiditate și mortalitate, ca și prin potențialul de a fi folosită ca armă biologică (din 100.000 de persoane expuse unui nor bacteriologic cu *F. tularensis*, s-ar îmbolnăvi 82.500 de persoane, 6.188 ar muri, iar costurile medicale produse ar fi de circa o jumătate de miliard de dolari), (17). În urma cutremurului și incendiului catastrofal din 1910, la San Francisco a izbucnit o epidemie care semăna cu ciuma bubonică. Studiile făcute în districtul Tulare, în California, au arătat la animale leziuni similare celor din ciumă, dar produse de un microorganism Gram negativ mic, denumit inițial *Bacterium tularense*, apoi *Pasteurella tularensis*, actualmente *Francisella tularensis* (4, 10, 17). Primul caz de tularemie umană, la care s-a stabilit diagnosticul cauzal, a fost înregistrat în 1914, an în care s-a descris pentru prima dată transmiterea microorganismului de la rozătoare la om. Numele de

tularemie a fost dat de Francis, care a studiat boala atât la rozătoare în regiunea Tulare, cât şi la bolnavi în Utah, în 1919-1920. Înainte de aceasta se pare că boala a fost descrisă (forma ganglionară) în Japonia, în 1818, şi în Norvegia, în 1890. Primul articol ştiinţific despre tularemie a fost publicat în Japonia, în 1924, descriind un caz de boală febrilă sistemică apărută după jupuirea unui iepure mort. Autorul articolului a efectuat primul studiu voluntar asupra tularemiei inoculând sânge cardiac de iepure pe tegumentul soţiei sale, care a făcut ulterior o boală ulcero-ganglionară; boala a mai fost numită şi boala lui O'Hara după numele autorului (10, 17). Astăzi se ştie că infecţia poate fi prezentă la peste 100 de specii de animale domestice şi sălbatice şi la foarte multe insecte hematofage. Deşi este demonstrată capacitatea germenului de a produce infecţii de laborator, la personalul uman sau la animalele de experiment, nu se ştie de ce boala nu se transmite inter-uman (4, 10).

Agentul etiologic

Francisella tularensis este o bacterie mică, pleiomorfă, Gram negativ, situată intracelular şi care elaborează o endotoxină. Se diferenţiază: tulpina tip A Jellison sau de biogrup *tularensis*, proprie continentului nord-american, prezentă în special la iepuri, aşa-numita tulpină *neoarctica*, şi tulpina tip B sau de biogrup *palearctica*, prezentă în Europa, Asia şi America de Nord, fiind prezentă mai ales la rozătoare, dar cu posibilă transmitere prin apă; este mai puţin patogenă la om. *F. novicida* are cea mai redusă patogenitate pentru specia umană. Taxonomia pentru *Francisella* s-a complicat pe măsură ce s-au descoperit noi tulpini, în diferite zone din Asia (4, 10, 16, 17).

F. tularensis are rezistenţă mare la frig, în mediul extern. Aerosolii contaminaţi îşi pierd riscul de zece ori în trei ore. Particulele mai mici produc mai uşor infecţia, iar cele mai mari, conţinând mai mulţi germeni, pot produce forma ganglionară cervicală, nu şi pe cea pulmonară. Ingestia unor cantităţi mari de germeni poate duce la forma tifoidică de boală. Este inexplicabilă ineficienţa transmiterii aeriene inter-personale, deşi germenii sunt viabili în aerosolii emişi de bolnav. Nu se cunosc explicaţiile biologice ale diferenţelor de virulenţă ale celor două tulpini. În laborator există riscul de infectare prin manevrarea probelor biologice, iar inocularea animalelor comportă riscul transmiterii ulterioare la om, dar şi la animale, prin ectoparaziţi, aerosoli sau canibalism (10, 11).

Izolarea microorganismului se poate face din puroi, spută, spălătură faringiană sau aspiraţie gastrică. Hemoculturile sunt rar pozitive. Produsul patologic poate fi inoculat intraperitoneal la cobai, cu condiţia existenţei posibilităţilor de izolare a animalului. Animalul inoculat moare în 5-10 zile dacă inoculul a conţinut 1-5 celule viabile de *Francisella tularensis*. La animalul inoculat apar leziuni splenice caracteristice (3, 8, 9, 10).

Este posibilă diagnosticarea anamnestică a infecţiei prin intradermoreacţie cu un antigen extras din *Francisella tularensis*. Testul intradermic este pozitiv înaintea celui de aglutinare şi se pozitivează în special la persoanele infectate cu mai mult de doi ani în urmă, chiar dacă titrul de anticorpi serici este scăzut sau nemăsurabil. Testul intradermic se pozitivează cu atât mai repede cu cât doza infectantă a fost mai mare, este foarte specific, reproductibil (persistent negativ la persoane neimune) şi fără reactivitate încrucişată (10). Diagnosticul serologic se bazează în principal pe determinarea aglutininelor, un titru de cel puţin 1/160 demonstrând o infecţie recentă, iar o creştere de peste 4 ori a titrului în seruri-perechi are valoare diagnostică certă. Titrul anticorpilor creşte din a doua săptămână de boală şi ajunge la maximum în următoarele 2 săptămâni, scăzând apoi lent după luna a opta, timp de 1-2 ani; nu este modificat prin antibioticoterapie. Aglutinarea dă reacţii încrucişate cu antigeni de *Brucella* şi *Proteus* OX-19, *Mycoplasma* şi *Legionella*. Hemaglutinarea este mai sensibilă decât testarea aglutininelor, se pozitivează din prima săptămână de boală, ulterior având aceeaşi dinamică; nu reacţionează încrucişat cu antigenii de *Brucella*. RFC se pozitivează mai târziu şi se negativează mai curând (10).

Procesul epidemiologic

Frecvenţa reală a îmbolnăvirilor de tularemie poate fi demonstrată numai prin diagnostic serologic sau prin intradermoreacţie. Prevalenţa tularemiei astfel diagnosticată în Alaska în 1962 a dat rezultate pozitive la 62% din cei investigaţi. Este certă subdiagnosticarea cazurilor, în special în zonele rurale (7, 10, 13). Majoritatea îmbolnăvirilor umane se corelează cu prezenţa bolii la animalele sălbatice. Tularemia poate apărea la sute de specii vertebrate sau nevertebrate, dar la mai puţin de 12 specii de mamifere, majoritatea fiind rozătoare.

Rolul de **sursă de agent patogen** al animalelor sălbatice este demonstrat de manifestarea sporadică a bolii la om, ca şi de rarele epizootii fără difuziune în populaţia umană. În majoritatea epidemiilor descrise în literatură, sursa de agent etiologic a fost constituită de o gamă largă de rozătoare sălbatice, dar nu a fost raportat nici un caz de *transmitere interumană* (10, 17). Omul se poate infecta de la oricare dintre aceste specii animale (inclusiv păsări), prin înţepătura unor insecte hematofage (căpuşe, ţânţari sau muşte hematofage), prin manevrarea animalelor infectate sau chiar prin muşcătura sau zgârietura unui animal care a consumat, recent, un alt animal bolnav, prin aerosoli, apă sau sol contaminat. De menţionat că animalele rezistente la îmbolnăvire pot juca rolul de purtători temporari cu bacteriemie, constituind sursă de contaminare pentru o serie de insecte hematofage (1, 8, 9, 10, 17). Deşi boala are caracter predominant rural, nu este exclus riscul apariţiei tularemiei şi în zonele urbane. Poarta de intrare a agentului patogen este cutaneo-mucoasă (tegument, conjunctivă, orofaringe) sau respiratorie. Se pare că microorganismul poate traversa şi pielea intactă, în special în regiunea periunghială. Ingestia unei doze infectante mari este urmată de tularemie angio-ganglionară, cu semne gastrointestinale absente sau sărace. Infecţia respiratorie poate fi câştigată prin inhalarea unor aerosoli cu particule mici conţinând 10-50 de bacterii. Aceasta explică, printre altele, prezenţa tularemiei pe lista bolilor infecţioase potenţial arme biologice (5, 14).

Transmiterea *F. tularensis* este facilitată de manevrarea neprotejată a animalelor infectate, contactul cu sânge sau puroi şi inhalarea de aerosoli creaţi la

eviscerarea animalului. Transmiterea prin apă sau alimente contaminate este rară (2, 10). Se adaugă ponderea importantă a transmiterii prin înțepătura de insecte hematofage care explică prezența infecției la peste 100 de specii animale, a căror receptivitate la boală este foarte diferită (10).

Nu există nici o corelație între **receptivitatea** la tularemie și rasa, sexul sau vârsta persoanelor expuse. Subiecții umani infectați cu *Francisella tularensis*, indiferent de modul de transmitere, pot prezenta diverse forme clinico-epidemiologice: infecție inaparentă, boală localizată sau boală sistemică. Imunitatea post-infecțioasă este definitivă și protectoare (4, 6, 10, 17).

Tularemia are *caracter ocupațional* evident, fiind mai frecvent diagnosticată la agricultori, vânători, pădurari, paznici de vânătoare, turiști, persoane expuse în laborator (10). Așa cum a arătat experiența rusească în cursul ultimului Război Mondial, carențele de ordin socioeconomic favorizează apariția episoadelor de tularemie. Același efect îl pot avea standardul scăzut de cunoștințe elementare privind riscul manevrării animalelor bolnave și coabitarea oamenilor și animalelor în aceeași încăpere (10). Tularemia este o boală sporadică la om. Boala este răspândită la nord de paralela 30° nordică până la 71°, ceea ce include America de Nord, Japonia, Norvegia, Suedia, Austria, Rusia și altele. Deși unele animale cu rol de sursă sunt prezente la sud de paralela nordică 30°, cazurile de îmbolnăvire umană, în zonele respective, lipsesc sau sunt extrem de rare. Tularemia este mai frecventă vara și toamna (iunie-august), cu un nou vârf de morbiditate în decembrie, în relație directă cu prezența vectorilor, cu frecvența contactelor umane cu sursele de origine animală, în special în sezonul de vânătoare. Unele cazuri pot să apară și primăvara (1, 4, 10, 17).

Semne clinice de recunoaștere

Incubația tularemiei este invers proporțională cu mărimea dozei infectante. *Tularemia ulcero-ganglionară* are incubație de 2-6 zile. Leziunile cutanate sunt localizate predilect la nivelul degetelor, periunghial sau pe mâini și cu adenită axilară. Inițial, leziunile au aspect maculo-papulos pruriginos, ulcerația care apare după 4 zile este clar delimitată, cu baza leziunii închisă la culoare și uscată. În infecțiile cu tulpina de tip A, reacția ganglionară este obligatorie și e însoțită de febră. În infecția de tip B, reacția sistemică este mai slabă. Adenita nu drenează spontan decât foarte rar, iar în lipsa tratamentului leziunile se resorb foarte lent, timp de luni de zile (10, 15, 17). *Pneumonia tularemică primară* este cea mai gravă formă de boală. Leziunile pulmonare apar în 24-72 de ore de la inhalarea aerosolilor infectanți și sunt însoțite de limfangită și adenită traheo-bronșică; există aproape totdeauna coafectare hepato-splenică. Pneumonia tularemică secundară este foarte rară (10, 17). *Localizările la membrele inferioare și superioare* au tablou de formă medie sau ușoară și lasă incapacitate de muncă timp de zile până la o săptămână. Adenopatiile se vindecă fără drenare. Pneumonia tularemică pare mai frecventă în epidemii, deoarece este depistată prin radiografie de rutină. Antibioticele au efect favorabil, în lipsa lor mortalitatea putând ajunge la 60% (4, 10, 11, 12, 17).

Diagnosticul clinico-epidemiologic este necesar, iar cel serologic util, dar numai la peste 10 zile după contactul infectant. Proba terapeutică cu streptomicină sau gentamicină (rezultat favorabil în 48 de ore) susține diagnosticul. Forma tifoidică se poate confunda cu mononucleoza infecțioasă, toxoplasmoza, infecția cu CMV, psittacoza, febra tifoidă. Forma ulcero-ganglionară trebuie deosebită de antraxul cutanat, boala zgârieturilor de pisică, sporotrichoză (10, 17).

Prevenție și control

Măsurile generale includ în primul rând educarea populației cu privire la riscul manevrării animalelor cu semne de boală sau a cadavrelor, recomandându-se folosirea mănușilor, măștilor și ochelarilor (17). Este interzisă vânzarea iepurilor sălbatici în piețe. Prevenirea înțepăturilor de căpușă prin purtarea de haine protectoare sau prin aplicarea de substanțe repelente, pe îmbrăcăminte, este esențială (10, 17). Cazurile de boală trebuie raportate, fără a fi necesară carantina (10). Antibioticoprevenția nu este recomandată în caz de înțepătură de insectă, dar la personalul de laborator contaminat accidental se administrează gentamicină sau streptomicină timp de 5-7 zile. *Vaccinul corpuscular cu agenți omorâți* nu s-a dovedit eficient, dar se folosește *vaccinul corpuscular viu atenuat*. Imunogenitatea tulpinilor vaccinale trebuie verificată periodic. Vaccinarea nu se face concomitent cu administrarea tetraciclinei, care atenuează stimulul imunogen (17). Titrul postvaccinal al anticorpilor scade după doi ani; de aceea, dacă este necesar, se recomandă revaccinarea la intervale de 10-15 ani (10).

Bibliografie

1. *** Tularemia, Kosovo; *Weekly Epidem. Rec.*, 2000, 75, 133-134.
2. Anda P., Segura del Pozo J., Diaz Garcia J.M. *et al.*: Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing; *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, 7, (3 Suppl.), 575-582.
3. Berdal B.P., Mehl R., Haaheim H. *et al.*: Field detection of *Francisella tularensis*; *Scand. J. Infect. Dis.*, 2000, 32, 287-291.
4. Chin J.: Tularemia. În: *Control of Communicable Diseases in Man*, Chin J. (coord.), ediția a XVII-a, APHA, Washington DC), 2000, 532-535.
5. Dennis D.T., Inglesby T.V., Henderson D.A. *et al.*: Tularemia as a biological weapon: medical and public health management; *JAMA*, 2001, 285, 2763-2773.
6. Fulop M., Mastroeni P., Green M., Titball R.W.: Role of antibody to lipopolysaccharide in protection against low and high-virulence strains of *Francisella tularensis*; *Vaccine*, 2001, 19, 4465-4472.
7. Gayle A., Ringdahl E.: Tick-borne diseases; *Am. Fam. Physician*, 2001, 64, 461-466.

8. Gurycova D., Vyrostekova V., Khanakah G. *et al.*: Importance of surveillance of tularemia natural foci in the known endemic area of Central Europe, 1991-1997; *Wien. Klin. Wochensch.*, 2001, 113, 433-438.
9. Helvaci S., Gedikoglu S., Akalin H., Oral H.B.: Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years; *Eur. J. Epidemiol.*, 2000, 16, 271-276.
10. Hornick R.B.: Tularemia. În: *Bacterial Infections of Humans. Epidemiology and Control*; A.S. Evans & P.S. Brachman (coord.), ediția a II-a, Plenum Medical Book Company, New York, Londra, 1991, 787-802.
11. Hornick R.B.: Tularemia. În: *Current Therapy of Infectious Disease*; Schlossberg D. (coord.), ediția a II-a, Mosby Inc., 2001, 557-558.
12. Ikaheimo I., Syrjala H., Karhukorpi J. *et al.*: *In vitro* antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals; *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000, 46, 287-290.
13. Jormanainen V., Jousimaa J., Kunnamo I., Ruutu P.: Physicians' database searches as a tool for early detection of epidemics; *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, 7, 474-476.
14. Leggiadro R.J.: The threat of biological terrorism: a public health and infection control reality, *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 2000, 21, 53-56.
15. Martin G.J., Marty A.M.: Clinicopathologic aspects of bacterial agents; *Clin. Lab. Med.*, 2001, 215, 13-548.
16. Parola P., Raoult D.: Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat; *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, 897-928.
17. Ross J.T., Penn R.L.: *Francisella tularensis* (Tularemia). În: *Principles and Practice of Infectious Disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2393-2402.

Pasteureloza

Ioan Stelian Bocșan

Date generale

Pasteureloza umană este produsă cel mai frecvent de *Pasteurella multocida* și *Pasteurella haemolytica*. Aceste microorganisme sunt prezente în orofaringele și căile respiratorii ale unei proporții crescute de animale. De regulă, infecția umană apare secundar mușcăturii acestor animale (5, 9, 17), *Pasteurella multocida* fiind cea mai obișnuită cauză de infecție secundară mușcăturii de animal. Primul caz uman de boală a fost descris în 1886 (21).

Agentul etiologic

Germenii din genul *Pasteurella* sunt cocobacili sau bacili, imobili, facultativ anaerobi. Sunt sensibili, în principal, la peniciline și tetracicline. Se confundă ușor cultural cu *Haemophilus spp* (9, 16, 21). Există circa 20 de specii de *Pasteurella: P. multocida* (prototipul genului), *P. aerogenes, bettyae, canis, dagmatis, haemolytica, pneumotropica, stomatis* și grupul „*SP*". Sunt înrudite cu grupul *Actinobaccilus* (9, 16). *P. multocida* se clasifică în cinci grupuri pe baza antigenelor capsulare și în 16 serotipuri pe baza antigenelor lipopolizaharidice (1). A fost izolată cel mai frecvent din plăgi prin mușcătură de animale și zgârieturi de pisică (9).

Procesul epidemiologic

Speciile de *Pasteurella* sunt răspândite pe tot globul (21). *Sursa de agent patogen* este reprezentată de pisici (70-90%), câini (50-66%) și alte animale (șobolani, porci, rumegătoare, lupi, păsări etc.) bolnave (holera găinilor, septicemie hemoragică, mastită, pleuropneumonie septică etc.) sau purtătoare (5, 9, 17, 21). *P. multocida* suprainfectează frecvent mușcăturile de canine și feline. Se apreciază că 15-20% din mușcăturile de câini și peste 50% de pisică se suprainfectează (21). Există o subraportare a infecțiilor după mușcături de feline. Este recunoscută și maniera de transmitere netraumatică prin lingerea de către animalul contagios a unor răni ale tegumentului uman (7). *Pasteurella* se mai poate transmite de la animale la om pe cale aeriană, în condiții de îngrijire a animalelor infectate; este recunoscută starea de purtător faringian de *Pasteurella* la veterinari și grăjdari (17).

Semne clinice de recunoaștere

Pasteurella multocida a fost supranumită „ucigașul multor specii", putând produce tablouri clinice grave, potențial mortale (17). Tabloul clinic clasic apare la mai puțin de 24 de ore de la mușcătură și are aspect de celulită, cu tumefiere și durere locale, posibil urmate de reacție limfadenitică și sepsis (5). Uneori, mușcăturile de feline sălbatice pot provoca infecții polimicrobiene, *Pasteurella* fiind întotdeauna prezentă (10). Plăgile prin mușcătură de câine suprainfectate sunt una dintre cele mai frecvent întâlnite cauze de consult medical la cabinetele veterinare și la serviciile de gardă ale spitalelor (13).

La om (9) *P. multocida* poate da suprainfecția plăgilor mușcate, boală pulmonară cronică, meningită; *P. bettyae* poate fi identificată în lichid amniotic, sângele nou-născuților, leziuni ale degetelor mâinii, abcese ale piciorului, abcese rectale, placentă, abcese bartholiniene; *P. dagmatis*, prezentă după mușcătura de câine, poate determina infecția plăgilor respective, urmată de endocardită infecțioasă și septicemie; *P. stomatis* este implicată, de asemenea, în suprainfecția plăgilor prin mușcătură de câine și de pisică, iar *P. caballi* poate determina suprainfecția mușcăturii de

cal. Infecția cu *P. multocida* poate fi locală la nivelul plăgii, dar poate difuza apoi la distanță prin diseminare hematogenă (18). A fost înregistrat un caz de meningită cu *P. multocida* la un sugar de 7 săptămâni, ca urmare a unui contact netraumatic cu o pisică din casă, fără semne de mușcătură sau zgârietură (18), iar la o fetiță de nouă luni, s-a diagnosticat crup bacterian cu *P. multocida* (19) și un alt caz de epiglotită cu aceeași etiologie (20). S-a raportat un caz de bacteriemie, asociată cu meningită și artrită septică cu *P. multocida*, produse după o mușcătură de pisică (12). S-au descris șase cazuri de peritonită cu *P. multocida* la bolnavi cu dializă cronică peritoneală. Toți au avut contact cu animale de casă, cu traumatizarea vizibilă a tubulaturii de dializă de multe ori, iar incubația a fost sub 24 de ore (14). Majoritatea cazurilor de pneumonie cu *P. multocida* apar la imunodeficitari (afecțiune respiratorie preexistentă, cum ar fi BPOC, bronșiectazie, cancer). S-a descris un caz de artrită acută infecțioasă a gleznei după mușcătură de pisică semnalată la un bolnav cu leucemie limfocitară cronică, purpură imună și gută (3). Spectrul clinic poate include pneumonia, traheobronșita, abcesul pulmonar, empiemul (11). S-a diagnosticat și pneumonie cu empiem cu *P. multocida* la o persoană anterior sănătoasă (15), iar la un bolnav cu abces pulmonar s-a izolat *P. multocida* din puroiul extras bronhoscopic; bolnavul avea și anticorpi la titru mare (soția nu avea), iar de la pisică s-a identificat aceeași tulpină de *P. multocida* prin metode de biologie moleculară (6). S-au descris și un caz de pneumonie și bacteriemie cu *P. multocida*, diagnosticat într-un serviciu spitalicesc, unde în 10 ani s-au mai diagnosticat 17 cazuri cu suprainfecție a plăgilor prin mușcătură de animale, și un caz de meningită neonatală, asociată cu portaj vaginal de *P. multocida* (2). La o fetiță de 7 ani, cu sindrom febril prelungit, s-a diagnosticat, ecografic, computer tomografic, serologic și bioptic, limfadenită mezenterică și hepatită granulomatoasă, etiologia pasteurelozică fiind demonstrată (4). Șocul septic septicemic cu *P. multocida* la alcoolici cronici fără zgârieturi de animal este extrem de rar și paucibacilar. Ulcerele cronice de gambă pot fi factori predispozanți. Sunt raportate trei cazuri cu multiple insuficiențe de organ fără endocardită în pofida hemoculturilor pozitive (7).

Prevenția și tratamentul

Sensibilitatea constantă a tulpinilor de *Pasteurella* la penicilină face ca acesta să fie antibioticul de elecție în terapia bolii, alternativele fiind tetraciclinele și augmentinul (5, 17). De menționat că 20-30% din tulpinile cu origine bovină și porcină sunt rezistente la penicilină (17). Ampicilinele și cefalosporinele de generația a doua (unele) și a treia (toate) sunt, de asemenea, active (17). Alte tratamente antiinfecțioase sunt fără efect (8). Durata tratamentului se orientează clinic (17). La bolnavii tratați ambulator, tratamentul de elecție este cu penicilină orală, ampicilină sau amoxicilină (21).

Prevenția impune evitarea contactului copiilor mici chiar și cu saliva animalelor de casă, în principal prin igienă riguroasă a mâinilor (18). În cazurile cu multiple insuficiențe de organ sau alte tare cronice imunodeprimante se propune evitarea contactului cu pisici, mai ales dacă astfel de bolnavi au ulcere cronice de gambă (7). Antibioticoprevenția este discutată și controversată, fiind necesară o evaluare riguroasă a riscului real de infecție (17).

Bibliografie

1. Adler B., Bulach D., Chung J. *et al.*: Candidate vaccine antigens and genes in *Pasteurella multocida*; *J. Biotechnol.*, 1999, 73, 83-90.
2. Breen D., Schonell M., Au T., Reiss-Levy E.: *Pasteurella multocida*: a case report of bacteremic pneumonia and 10-year laboratory review; *Pathol.*, 2000, 32, 152-153.
3. Butt T.S., Khan A., Ahmad A. *et al.*: *Pasteurella multocida* infectious arthritis with acute gout after a cat bite; *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1649-1652.
4. Chateil J.F., Brun M., Perel Y. *et al.*: Granulomatous hepatitis in *Pasteurella multocida* infections; *Eur. Radiol.*, 1998, 8, 588-591.
5. Chin J.: Other infections associated with animal bites. În: *Control of Communicable Diseases Manual*; Chin J. (coord.), ediția a XVII-a, APHA, Washington DC, 2000, 89-90.
6. Grangeon V., Lelievre H., Celard M. *et al.*: *Pasteurella multocida* lung abcess. Study of a case with demonstration of a cat as vector; *Rev. Mal. Resp.*, 2000, 17, 693-696.
7. Hazouard E., Ferrandi M., Lanotte P. *et al.*: Septic shock caused by *Pasteurella multocida* in alcoholic patients. Probable contamination of leg ulcers by the saliva of domestic cats; *Presse Méd.*, 2000, 29, 1455-1457.
8. Holm M., Tarnvik A.: Hospitalization due to *Pasteurella multocida*-infected animal bite wounds: correlation with inadequate primary antibiotic medication; *Scand. J. Infect. Dis.*, 2000, 32, 181-183.
9. Holmes B., Picket M.J., Hollis D.G.: *Pasteurella*. În: *Manual of Clinical Microbiology*; 1999, 625-631.
10. Isotalo P.A., Edgar D., Toye B.: Polymicrobial tenosynovitis with *Pasteurella multocida* and other Gram negative bacilli after a Siberian tiger bite; *J. Clin. Pathol.*, 2000, 53, 871-872.
11. Klein N.C., Cunha B.A.: *Pasteurella multocida*; *Sem. Resp. Infections*, 1997, 12, 54-56.
12. Layton C.T.: *Pasteurella multocida* meningitis and septic arthritis secondary to a cat bite; *J. Emerg. Med.*, 1999, 17, 445-448.
13. Love D.N., Malik R., Norris J.M.: Bacteriological warfare among cats: what have we learned about cat bite infections?; *Vet. Microbiol.*, 2000, 74, 179-193.
14. Musio F, Tiu A: *Pasteurella multocida* peritonitis in peritoneal dialysis; *Clin. Nephrol.*, 1998, 49, 258-261.
15. Ory J.M., Chuard C., Regamey C.: *Pasteurella multocida* pneumonia with ampyema; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1998, 30, 313-314.
16. Răducănescu H., Bica-Popii V.: *Bacteriologie veterinară*; Ed. Ceres 1986, 225-232.

17. Stephens D.S., Eaton M.E.: *Pasteurella multocida*. În: *Current Therapy of Infectious Disease*, Schlossberg D. (coord.), ediţia a II-a, Mosby Inc., 2001, 528-531.
18. Wade T., Booy R., Teare E.L., Kroll S.: *Pasteurella multocida* meningitis in infancy – (a lick may be as bad as a bite); *Eur. J. Pediatrics*, 1999, 158, 875-878.
19. Watanabe T., Sato M., Abe T., Oda Y.: Bacterial croup caused by *Pasteurella multocida*; *Acta Pediat. Japonica*, 1998, 40, 360-361.
20. Wine N., Lim Y., Fierer J.: *Pasteurella multocida* epiglotitis; *Arch. Otorynolaringol – Head & Neck Surg.*, 1997, 123, 759-761.
21. Zurlo J.J.: *Pasteurella* species. În: *Principles and Practice of Infectious Disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2402-2406.

Pesta

Constantin Ciufecu, Viorel Prisacari

Date generale

Pesta este o infecţie a rozătoarelor al cărei agent cauzal poate fi transmis prin purici accidental la om şi la alte mamifere. Inocularea percutană determină inflamarea ganglionilor aferenţi locului inoculării, constituind „bubonul pestos", urmată de invadarea torentului sangvin („pesta septicemică"), cu localizări consecutive şi în alte organe, printre care plămânii (pneumonia pestoasă secundară, pneumonia primară fiind dobândită prin inhalarea germenilor).

Pesta, semnalată din Antichitate, este de origine asiatică. Invadarea Europei cu ocazia cruciadelor de către şobolanul negru (*Rattus rattus*), foarte receptiv la infecţie, a determinat marile epidemii din secolul al XIV-lea care au omorât 50-60% din populaţia europeană. Numeroase alte valuri epidemice s-au succedat până în secolul al XVIII-lea, când începe regresiunea pestei în Europa, o dată cu înlocuirea şobolanului negru cu cel cenuşiu, *Rattus norvegicus*, şi retragerea pestei în focarele actuale enzootice şi permanente. La finele secolului al XIX-lea, s-a înregistrat o veritabilă pandemie cu milioane de victime, pandemia difuzând pe cale maritimă prin şobolanii infectaţi şi transportaţi dintr-o zonă geografică în alta. La începutul secolului XX încă se mai raportau (1919-1928) aproximativ 170.000 decese anual pe glob. Incidenţa bolii a scăzut după 1960, la sute sau cel mult 3.000-4.000 cazuri pe an. Pesta a timorat omenirea, a influenţat apariţia unor modificări sociale, politice, religioase, demografice, economice. În această perioadă a fost instituită în Italia carantina mijloacelor de transport suspectate, care apoi s-a generalizat.

Deşi pesta a fost una dintre cele mai răspândite zooantroponoze, ea evoluează actualmente cu cazuri sporadice şi mici focare epidemice în Asia Centrală, China, India, Peninsula Indo-Chineză, R.D. Congo, Madagascar, Brazilia, Peru, Ecuador, Venezuela şi, rareori, în sudul Americii de Nord etc. Cazurile de boală sau suspiciunile se anunţă telefonic, regional, pe ţară, până la OMS. Confirmarea este obligatorie, prin diagnosticul de laborator şi anchetă epidemiologică. Informaţiile se fac cunoscute în publicaţiile OMS şi ale CDC – SUA. Datele sunt corecte, exceptând raportarea deceselor de către unele ţări, ca şi a unor focare epidemice mici. Cazurile sporadice tratate cu antibiotice pot, de asemenea, să nu fie raportate (22). Definiţia de caz, uneori diferită, poate determina subraportarea, aşa cum a fost cazul în 1994, în India. Studiile epidemiologice multidisciplinare vizează evaluarea ecosistemelor, identificarea rozătoarelor şi a speciilor de ectoparaziţi din zona enzootică; testările seroepidemiologice infirmă existenţa infecţiilor asimptomatice.

Agentul etiologic

Yersinia pestis este un cocobacil Gram negativ, membru al familiei *Enterobacteriaceae*. Aerob, facultativ anaerob, imobil, nesporulat, se dezvoltă cu uşurinţă pe mediile lichide sau solide, obişnuite (bulion, geloză nutritivă etc.). Se dezvoltă optimal la 28°C, în 48 ore. În mediile lichide creşte tipic, floculent, fără turbiditate şi cu prezenţa structurilor de tip stalactite. Pe mediile solide, coloniile sunt mici (1-2 mm), cenuşii. Mai puţin dotat metabolic supravieţuirii decât *Y. enterocolitica* şi *Y. pseudotuberculosis*, are în schimb mult mai mulţi factori de virulenţă care-i asigură supravieţuirea în gazdele mamifere şi artropode. Genele acestor factori sunt situate în plasmida *Pst* (pesticina); proteina codificată este imunogenă, pierderea plasmidei *Pst* fiind asociată cu descreşterea virulenţei; genele *Pst* codifică activatorul de plasminogen, responsabil de activităţi fibrinolitice (asigură difuziunea genului); pesticina se leagă de receptorul implicat în captarea fierului (4); locusul Yfe cuprinde 5 gene dispuse în doi operoni, asigurând transportul fierului şi manganului necesare exprimării virulenţei; plasmida *Lcr* codifică proteinele membranei externe (Yops) şi antigenul V solubil (9); cea de a treia plasmidă (Tox) codifică exotoxina murină şi antigenul capsular F1 (conferă rezistenţă la fagocitoză). Alţi factori de virulenţă sunt codificaţi de genele cromosomale (producerea endotoxinei LPS, a pigmentogenezei – tulpinile lipsite de pigmentogeneză fiind avirulente). S-au descris 3 biotipuri, pe baza fermentării glicerolului şi a reducerii nitraţilor, care nu corelează cu virulenţa. Biotipul *orientalis* a fost responsabil de cea de a treia pandemie care a cuprins şi Vestul. Biotipul *medievalis*, prezent în jurul Mării Caspice, a fost responsabil de marea epidemie medievală; biotipul *antigua* este prezent în sud-estul Rusiei,

Asia Centrală, părţi din Africa. Ribotipajul a scos în evidenţă corespondenţa ribotipurilor cu biotipurile exprimate fenotipic.

Diagnosticul bacteriologic utilizează sânge pentru hemocultură (3-4 prelevări la 20-30 minute interval), spută LCR, aspiratul traheal şi din bubon. Frotiurile se colorează Gram şi Giemsa (cocobacil colorat bipolar). Izolarea se face pe agar sânge, BHI, Mac Cockey, agar desoxicholat. Confirmarea se face prin liză fagică specifică şi imunofluorescenţă. *Diagnosticul serologic* utilizează RHA, specificitatea fiind validată prin RHI. Anticorpii persistă toată viaţa, la titruri mici. Tehnica ELISA ajută la detectarea anticorpilor IgM sau pentru determinarea antigenului F1, latex aglutinarea cu antigen F1 pentru detectarea anticorpilor, RFC cu antigen F1, PCR, sondele ADN; anticorpii monoclonali, pentru detectarea fibrinolizinei şi coagulazei (1, 2, 8, 15, 19, 25). *Imunitatea* indusă de *Y. pestis* este de tip umoral şi mediat celular. Atât transferul pasiv de anticorpi, cât şi inducerea de anticorpi anti-F1 protejează experimental şoarecii faţă de inocularea subcutană; serurile omoloage, de convalescent, au titruri protectoare (R HAP) de 1/128 şi peste. Fie antigenul F1 purificat, fie cel obţinut prin recombinare, exprimat de *Salmonella enterica* serotip *Tiphimurium aro A*, induce anticorpi şi protejează; răspunsul anti-F1 este însă de scurtă durată şi nu protejează de pesta de inhalaţie. Recent, s-a obţinut un răspuns corespunzător cu un antigen recombinant V (12) exprimat de *E. coli*. Anticorpii apar după administrarea unui vaccin corpuscular, omorât cu formol. Gradul de protecţie conferit şi eficacitatea acestui vaccin nu au fost testate epidemiologic, iar infecţia naturală nu pare să inducă imunitate completă.

Procesul epidemiologic

Între 1980 şi 1994, OMS a raportat 18.739 cazuri cu 1.853 decese în Africa Centrală şi de Sud, Madagascar (5), America de Sud, SUA, Asia Centrală, India, China, Asia de Sud-Est. Fatalitatea s-a ridicat la 10% (17). În SUA, în 1970-1995, au fost raportate 341 cazuri, transmise prin înţepătură de purice (78%), prin contact direct cu animalele infectate (20%) şi prin inhalaţie (7,2%). Pesta bubonică necomplicată nu este contagioasă; contacţii de gospodărie pot fi expuşi riscului insectei hematofage. În pesta pulmonară, transmiterea de la bolnav la receptiv este posibilă prin picăturile septice eliminate în timpul expirului (vorbit, cântat, tuse).

Procesul epidemiologic, la om, se manifestă *endemic* în zonele geografice citate, rareori prin *mici focare*, adesea prin *cazuri sporadice*. Bacilul poate fi izolat din faringele purtătorilor sănătoşi, care, probabil, nu au un rol epidemiologic deosebit. Temperatura peste 40°C şi uscăciunea omoară bacilii, reducând pericolul pestei de inhalaţie (contactele directe sunt riscante la distanţă mică de aproximativ 2 metri). Temperatura şi umiditatea reglează densitatea şi morbiditatea populaţiei de rozătoare gazdă şi a ectoparaziţilor acestora. Epidemiile de *pestă bubonică* apar şi evoluează la temperaturi între 10 şi 20°C, la tropice la finele sezonului secetos şi, în general, în lunile calde. Supraaglomeraţia şi promiscuitatea facilitează apariţia epidemiilor şi iarna, cum a fost cazul în Manciuria, în 1910-1911. Profesia şi activitatea recreaţională, în zonele enzootice, expun riscului. *Y. pestis* poate fi transmisă la distanţă, prin călători aflaţi în incubaţie (ciuma peripatetică).

Modurile şi căile de transmitere a agentului patogen includ: înţepăturile insectelor hematofage care parazitează rozătoarele; contactul cu ţesuturile, sângele animalelor vânate, capturate, moarte etc.; produse patogene ale animalelor de companie sau ale persoanelor cu forma pneumonică; ingerarea de carne crudă sau netratată termic suficient, provenite de la un animal bolnav, şi accidentele de laborator. *Y. pestis* poate pătrunde prin piele, căile aeriene, conjunctivă, orofaringe, tubul digestiv; în aerosoli, particulele mari de 10-12 milimicroni determină localizarea orofaringiană, iar cele mai mici determină forma pneumonică.

Puricii sunt ectoparaziţi ai animalelor cu sânge cald, care, după moartea rozătorului şi scăderea temperaturii corporale, părăsesc cadavrul şi caută altă gazdă, de regulă asemănătoare cu cea pe care au părăsit-o; multe specii de purici au specificitate de specie, altele, ca puricele şobolanului negru (*Xenopsilla cheopis*), principalul vector şi sursă în pesta epidemică urbană, îşi aleg cu uşurinţă altă gazdă. Pe glob, în zonele enzootice, sunt implicate în transmiterea *Y. pestis* la om şi alte specii de purici cum sunt: *Xenopsilla astia*; *X. brasiliensis*; *X. vexabilis*, *Nosopsyllus fasciatus*, *Oropsylla montana*. De asemenea, pot interveni şi alte specii de animale, în afara şobolanilor *Rattus Rattus* şi *Rattus norvegicus*. Persistenţa de durată a bacilului într-o zonă presupune prezenţa unei populaţii de rozătoare, moderat rezistentă la infecţie, infestată cu ectoparaziţi, capabili să transmită eficient. Fiecare zonă enzootică de pe glob are particularităţile ei în funcţie de rozător şi artropod. În funcţie de specie, mortalitatea în epizootii poate atinge 85-99%; în comparaţie cu speciile enzootice, cele epizootice au o viaţă mai lungă (2-3 ani), cu o rată de reproducere redusă, populaţia fiind mai uniform receptivă. Rozătoarele epizootice au rol major în transmiterea, la mari distanţe, a pestei. După epizootiile mari, devastatoare, care aduc populaţia de rozătoare sub nivelul numeric ce permite transmiterea prin ectoparaziţi, se atinge nivelul enzootic putând dura ani până la înmulţirea explozivă a rozătoarelor (temperatură, hrană, ploi etc.). În funcţie de zonă, pe glob, speciile epizootice şi ectoparaziţii lor pot diferi. Nu numai rozătoarele pot fi infectate, ci şi carnivorele, insectivorele, imparicopitatele, rolul lor ca surse fiind improbabil; pot însă transporta puricii infectaţi dintr-o zonă în alta (6, 11).

Puricii sug sângele gazdei infectate, iar bacilii se multiplică în corpul acestora şi determină blocarea canalului alimentar la nivelul proventriculului. Înfometat, puricele face eforturi, sângele aspirat ajunge în esofag, se amestecă cu masa coagulată care conţine bacili fiind apoi regurgitată, astfel încât bacilii sunt transmişi noii gazde; procesul are loc până la o temperatură exterioară de 28°C; după care transmiterea nu mai are loc, deoarece sunt sintetizate fibrinolizina şi coagulaza. Puricii care nu mai regurgitează nu transmit bacilii pestei (3, 18, 27). Procesul de blocare digestivă depinde nu numai de temperatură, ci şi de tulpina de *Y. pestis*, fiind active în acest sens cele care sunt capabile să fixeze roşul de Congo în cultură. Puricele care parazitează omul (*Pulex iritans*) este un vector ineficient, cu rol mai mult mecanic în transmitere. Ciclul epidemiologic al pestei se desfăşoară pe 3

planuri: *cel silvatic*, din zonele *de stepă*, cu transmitere între indivizii populației de rozătoare (mecanism inter-silvatic), cu infectarea omului (vânători, fermieri, activități de cercetare și recreaționale); transmiterea poate avea loc și între rozătorul sălbatic și cel *domestic*, peridomestic; planul domestic, enzootic permanent, poate genera izbucniri epizoonotice, cu includerea în lanț și a omului (mecanism domestico-uman), și un ultim plan, când epizootia precedă de regulă epidemia, care de fapt este o însumare a cazurilor disparate apărute în comunitate (rareori sunt două cazuri în aceeași familie); transmiterea interumană se face prin intermediul puricelui *Pulex iritans*, puțin pestifer. Bacilul pestei este agresiv, terenul nu joacă un rol deosebit, receptivitatea speciei umane fiind recunoscută. Pot interveni cauzele favorizante care apropie omul de rezervor (diferite profesiuni, agricultori etc.). Epidemiile se sting sub 16°C sau peste 30°C.

Semne clinice de recunoaștere

După expunerea primară, la nivel cutanat, apare pesta bubonică, putând evolua la nivel faringian, pulmonar sau septicemic. Printre manifestările secundare ale formei cutanate („bubonice") se numără pneumonia, meningita, limfoadenopatia generalizată, abcesele hepatice, splenice, endo-oftalmice etc.

Pesta bubonică este forma comună care debutează brusc cu stare de rău severă, cefalee, frisoane, dureri în zona ganglionilor regionali, înainte de a fi tumefiați și a deveni fermi, dureroși, cu periedem și eritem. În 3-5 zile, fără tratament, apar septicemia (răspunsul clinic la endotoxină, coagulopatia, hemoragiile diseminate, subcutanate), șocul, confuzia, coma, exitusul. Înțepătura puricelui infectat inoculează germenii care încep să se multiplice, determinând apariția unei mici papule-vezicule, o flictenă cu lichid hemoragic, uneori apare o ulcerație crateriformă, la locul inoculului. Germenii difuzează pe calea limfaticelor în ganglionii aferenți (pesta bubonică), cu descărcări intermitente bacteriemice, septicemice. Se citează și septicemii primare, fără leziunile locale ganglionare. Septicemia secundară este de regulă la originea pneumoniei, meningitei, limfoadenopatiei multiple, cu determinări rare hepatice, splenice, oftalmice.

Pesta pulmonară primară, cu o incubație de 1-3 zile, cu febră, tuse puternică, spută sero-sangvinolentă, focare pneumonice lobare, abcese, evoluează fulminant, spre deces, în 2-3 zile. Infecția primară pulmonară, prin aerosoli septici, reprezintă o urgență medicală și epidemiologică, dată fiind transmiterea de la o persoană la alta. Incubația este de 2-6 zile în cazul pestei bubonice și 1-3 zile, de regulă, pentru pesta pulmonară. Posibila utilizare a bacilului pestei ca armă biologică reprezintă o preocupare (13, 14, 20). Pisicile domestice prezintă limfadenopatii submandibulare, cervicale, urmare a ingerării de rozătoare infectate. Riscul de transmitere în cazul pneumoniei secundare este mai mic (tuse mai puțin viguroasă, cu spută densă) decât în cazul pneumoniei primare (spută fluidă, aerosoli, tuse puternică).

Prevenția

Obiectivul supravegherii și controlului îl constituie evitarea înțepăturilor produse de puricii șobolanilor, care pot fi infectați; educarea populației expuse riscului și alertarea personalului de specialitate, medici, veterinari etc. sunt esențiale și necesare la începutul fiecărui sezon favorizant. Este necesară dezinsecția animalelor de companie și domestice, concomitent cu acțiunile de deratizare și protecția rezervelor de hrană, pentru a împiedica accesul rozătoarelor. Pisicile cu semne de boală se vor prezenta veterinarului. În zonele enzootice, cadavrele rozătoarelor se manipulează cu mănuși, se utilizează repelenți și insecticide, se evită animalele bolnave și rozătoarele. În epidemii, dezinsecția precedă utilizarea raticidelor pentru a evita invazia domestică a puricilor. Decontaminarea efectelor bolnavilor este obligatorie în epidemii.

Pesta este supusă Regulamentului Internațional ca maladie carantinabilă (pasagerii sunt supuși carantinei 6 zile înainte de plecarea dintr-o zonă cu pestă pulmonară și 6 zile după sosire). Prevenția cu sulfamide și tetraciclină este utilizată pentru protecția contacților care au avut expuneri cu risc, cu 6 zile mai înainte. Depistarea precoce, inclusiv a suspecților, este urmată de izolarea și instituirea rapidă a tratamentului, cu raportarea urgentă, până la OMS, concomitent cu efectuarea anchetei epidemiologice și parazitologice.

Vaccinoprevenția se realizează cu *vaccinuri omorâte* cu formol, cu două administrări parenterale; cu *agenți vii atenuați* (tulpina EV; EV76 nepatogenă, după pasaje repetate; tulpina de origine murină Tjiwidej, cu administrare unică). Toate vaccinurile utilizate din 1895 până azi fac obiectul unor dezbateri cu privire la capacitatea protectivă (7, 12, 16, 26). Anticorpii apar după boală și după vaccinare, dar nu se cunoaște exact care este gradul de protecție conferit de diferitele antigene experimentate pe animale. Sunt de preferat antigenele F1 și V. Între 1961 și 1971, în Vietnam, s-au înregistrat doar 8 cazuri la soldații americani față de mii de cazuri la localnici. Concluzia a fost că vaccinul omorât care a fost administrat s-a dovedit eficient față de pesta bubonică și numai parțial față de cea pulmonară. În mod obișnuit, vaccinarea se recomandă personalului laboratoarelor, voiajorilor și militarilor care ajung în zonele enzootice. Vaccinul cu *Y. pestis* omorât cu formol se administrează intramuscular, în 3 doze, la interval de 6 luni, cu revaccinări la fiecare 6 luni. Reacțiile postvaccinale sunt benigne, dar la repetarea dozelor se pot semnala eriteme, indurații, dureri locale, febră, cefalee, limfadenopatie, stare de rău, cu durată de 48 ore.

Bibliografie

1. Abramenko T.V., Aleshkin V.A., Miagkova M.A. *et al.*: Development of a rapid method, based on the latex agglutination reaction, for diagnosing carnivore plague; *Voprosy Virusol.*, 1999, 44, 1, 44-46.
2. Barbosa A.D., Barros F.S., Callou E.Q. *et al.*: Cellulose acetate as solid phase in ELISA for plague; *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2000, 95, 1, 95-96.
3. Bazanova L.P., Voronova G.A., Tokmakova E.G.: Differences in the blocking of the proventriculus in male and female *Xenopsylla cheopis*; *Parazitologiia*, 2000, 34, 1, 56-59.

4. Bearden S.W., Perry R.D.: The Yfe system of *Yersinia pestis* transports iron and manganese and is required for full virulence of plague; *Molec. Microbiol.*, 1999, 32, 2, 403-414.
5. Chanteau S., Ratsitorahina M., Rahalison L. *et al.*: Current epidemiology of human plague in Madagascar; *Microb. Infect.*, 2000, 2, 1, 25-31.
6. Dyer N.W., Huffman L.E.: Plague in free-ranging mammals in western North Dakota; *J. Wildlife Dis.*, 1999, 35, 3, 600-602.
7. Eyles J.E., Williamson E.D., Spiers I.D. *et al.*: Generation of protective immuneresponses to plague by mucosal administration of microsphere coencapsulated recombinant subunits; *J. Control. Release*, 2000, 63, 1/2, 191-200.
8. Feodorova V.A., Devdariani Z.L.: Development, characterization and diagnostic application of monoclonal antibodies against *Yersinia pestis* fibrinolysin and coagulase; *J. Med. Microbiol.*, 2000, 49, 3, 261-269.
9. Fields K.A., Nilles M.L., Cowan C., Straley S.C.: Virulence role of V antigen of *Yersinia pestis* at the bacterial surface; *Infect. Immun.*, 67, 10, 5395-5408.
10. Gage K.L.: Plague. În: *Topley and Wilson's Microbiology and microbial infectious*; W.J. Hansler (coord.), vol. 3, Max Sussman, Ed. Arnold, 1998, 885-903.
11. He J.H., Liang Y., Zhang H.Y.: A study on the transmission of plague though seven kinds of fleas in rat type and wildrodent type plague foci in Yunnan-Chinese; *J. Epidem.*, 1997, 18, 4, 236-240.
12. Heath D.G., Anderson G.W. Jr., Mauro J.M. *et al.*: Protection against experimental bubonic and pneumonic plague by a recombinant capsular F1-V antigen fusion protein vaccine; *Vaccine*, 1998, 16, 11/12, 1131-1137.
13. Inglesby T.V., Dennis D.T., Henderso D.A. *et al.*: Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense; *JAMA*, 2000, 283, 17, 2281-2290.
14. Iqbal S.S., Chambers J.P., Goode M.T. *et al.*: Detection of *Yersinia pestis* by pesticin fluorogenic probe-coupled PCR; *Molec. Cell. Probes*, 2000, 14, 2, 109-114.
15. Jefferson T., Demicheli V., Pratt M.: Vaccines for preventing plague; *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2): CD000976, 2000.
16. Kilonzo B.S.: Plague epidemiology and control in eastern and southern Africa during the period 1978 to 1997; *Central Afr. J. Med.*, 1999, 45, 3, 70-76.
17. Kumar K., Sharma S.K., Gill K.S. *et al.*: Entomological and rodent surveillance of suspected plague foci in agro-environmental and feral biotopes of a few districts in Maharashtra and Gujarat states of India; *Jap. J. Med. Sci. Biol.*, 1997, 50, 6, 219-226.
18. Leal N.C., Almeida A.M.: Diagnosis of plague and identification of virulence markers in *Yersinia pestis* by multiplex-PCR; *Rev. Instituto Med. Trop. de Sao Paulo*, 1999, 41, 6, 339-342.
19. Leggiardo R.J.: The threat of biological terrorism: a public health and infection control reality; *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2000, 21, l, 53-56.
20. Leroy F.: Seroepidemiologic study of human plague in Madagascar; *Ann. Biol. Clinique*, 1997, 55, 4, 332-336.
21. Poland D.J., David T.D.: Plague. În: *Bacterial infections of humans*. Epidemiology and Control, A.S. Ewans and P.S. Brachman (coord.), ediția a III-a, Plenum Medical Book Company, New York, Londra, 1998.
22. Ratsitorahina M., Rabarijaona L., Chanteau S., Boisier P.: Seroepidemiology of human plague in the Madagascar highlands; *Trop. Med. Intern. Health*, 2000, 5, 2, 94-98.
23. Rahalison L., Vololonirina E., Ratsitorahina M., Chanteau S.: Diagnosis of bubonic plague by PCR in Madagascar under field conditions; *J. Clin. Microbiol.*, 2000, 38, l, 260-263.
24. Russell P., Nelson M., Whittington D. *et al.*: Laboratory diagnosis of plague; *Brit. J. Biomed. Sci.*, 1997, 54, 4, 231-236.
25. Stepanov A.V., Marinin L.I., Vorob'ev A.A.: Aerosol vaccination against dangerous infectious diseases; *Vestnik Rossiiskoi Akad. Med. Nauk*, 1999, 8, 47-54.
26. Vashchenok V.S.: The role of fleas (*Siphonaptera*) in the epizootiology of plague; *Parazitologiia*, 1999, 33, 3, 198-209.
27. * * * Human Plaque – United States, 1993-1994; *MMWR*, 1994, 43, 242-246.
28. * * * Human Plaque – India, 1994; *MMWR*, 1994, 43, 689-691.
29. * * * Detection of notizable diseases through surveillance for imported plague – New York, 1994; *MMWR*, 1994, 44, 805-807.
30. * * * Prevention of Plague: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); *MMWR*, 1996, 45, RR-14, 5-9.
31. * * * Fatal Human Plague – Arizona and Colorado, 1996; *MMWR*, 1997, 46, 27, 617-620.

Yersiniozele

Ioan Stelian Bocşan

Date generale

Yersiniozele sunt boli infecţioase produse de bacterii din genul *Yersinia*. Cele mai frecvente sunt cazurile produse de *Y. enterocolitica*, urmate de *Y. pseudotuberculosis* (24, 33). Patologia produsă de *Y. pestis* (agentul etiologic al pestei) şi epidemiologia acesteia sunt prezentate în capitolul respectiv.

Agentul etiologic

Genul *Yersinia* este compus din 11 specii, dintre care 3 (*Y. pestis, Y. pseudotuberculosis*, şi *Y. enterocolitica*) sunt foarte bine caracterizate. Celelalte 8 specii (*Y. frederiksenii, Y. intermedia, Y. kristensenii, Y. bercovieri, Y. mollaretii, Y. rohdei, Y. ruckeri*, şi *Y. aldovae*) nu au fost studiate extensiv şi, din cauza lipsei markerilor clasici de virulenţă ai *Yersinia*, sunt în general considerate ca fiind nepatogene, cu rare excepţii (6, 7, 9, 10, 11, 15, 24, 25, 27, 31, 35). *Yersinia enterocolitica* aparţine unei familii de bacterii baciliforme, împreună cu *Y. pseudotuberculosis* şi *Y. pestis*. Sunt germeni Gram negativ. Doar un număr redus de tulpini de *Y. enterocolitica* produc îmbolnăviri la om (6, 7, 12, 20). Nefiind descoperite de Yersin şi atât de relevante în patologie ca şi *Y. pestis*, au intrat în literatura medicală doar în ultimele trei decenii (7). *Yersinia enterocolitica* cuprinde tulpini patogene şi nepatogene. Se cunosc peste 50 de serotipuri şi cinci biotipuri de *Y. enterocolitica* (7, 13, 29). Sunt considerate patogene pentru om: serotipurile *Y. enterocolitica* 03, 05, 06, 08, 09 şi biotipurile 2-4 şi, respectiv, serotipurile *Y. pseudotuberculosis I* (80 % din cazurile umane) şi *III* (4, 7, 16, 18, 34). Deosebindu-se ca biogrupuri, serogrupuri şi distribuţie ecologică, cele mai frecvente serobiogrupuri patogene, ca, de exemplu, O:3/4; O:5, 27/2; O:8/1b; O:9/2, posedă atât caractere de virulenţă determinate cromozomial, cât şi plasmidic (5). Tulpinile de *Y. enterocolitica* ambigue biochimic se pot identifica cu mai mare exactitate prin tehnici PCR (25). La tulpinile înalt patogene de *Y. enterocolitica 1B, Y. pseudotuberculosis I* şi *Y. pestis s-a* identificat aşa-numita insulă de patogenitate crescută, localizată pe cromozomul speciilor de *Yersinia* (High-Pathogenicity Island – HPI). Ulterior, HPI a mai fost identificată şi la alte genuri bacteriene ca *E. coli, Klebsiella* şi *Citrobacter* (2, 3, 8).

Procesul epidemiologic

Yersinia enterocolitica este o cauză frecventă de diaree acută infecţioasă şi sindrom dureros abdominal în Europa de Nord (serotipurile O3 şi O9), America de Sud, Africa şi Asia, fără a fi cauză frecventă de diaree tropicală; este rară în SUA (serotipurile O3 şi O8) (7, 16, 18, 27).

Sursa principală de agent infecţios este reprezentată de porcine (prezenţi mai ales în amigdale), iepuri, şi alte rozătoare, căprioare, cai, câini, pisici şi păsări (curcani, raţe, gâşte, porumbei, fazani, canari) (7, 22, 26, 32). Rezistenţa la 4°C sugerează importanţa cărnii refrigerate contaminate ca mod eficient de transmitere a yersiniilor, în special a *Yersinia enterocolitica*. Yersiniile rezistă în mediul ambiant şi, în principal, în ape curgătoare şi stătătoare, dar transmiterea a fost rar demonstrată (7, 37).

Transmiterea este realizată predominant prin alimente, mai ales prin consumul de carne de porc insuficient preparată termic (21, 23, 26, 32). Laptele nepasteurizat sau apa neclorinată pot transmite, de asemenea, yersinii (1, 6, 7). Rar se semnalează transmiterea prin mânile contaminate sau prin contact cu animale bolnave sau purtătoare de yersinii. Transmiterea transfuzională este excepţional de rară (38). Investigarea izbucnirilor epidemice prin consum de alimente contaminate a progresat urmare a folosirii tehnicilor de biologie moleculară, ca ribotiparea şi electroforeza pe gel în câmp pulsatil (5). Este posibilă şi contaminarea postpasteurizare a laptelui prin manipulare neigienică (1). Se citează şi transmiterea transfuzională, urmată de şoc endotoxinic şi deces la jumătate din receptori (7), sau cazuri de artrită reactivă (17), de peritonită (28) sau sindrom de oboseală cronică (36).

Receptivitatea este mai crescută la copii decât la adulţi (maximă la copiii de 5-15 ani, fiind de trei ori mai frecventă la băieţi), probabil datorită frecvenţei mai mari a primoinfecţiei în copilărie (7). Majoritatea cazurilor au fost raportate în Europa, dar infecţia este cosmopolită. Yersiniozele sunt mai numeroase în sezonul rece (iarna), probabil datorită contactelor mai frecvente cu porcul şi consumului de carne în acest anotimp. *Diagnosticul etiologic* se stabileşte prin coprocultură, dar şi prin culturi din spută, adenocultură, lichid articular, urocultură, bilicultură, hemocultură. Germenul fiind relativ rar, laboratorul trebuie atenţionat dacă există suspiciune etiologică de yersinioză. *Yersinia psedutotuberculosis* este mai rar implicată în producerea îmbolnăvirilor.

Semne clinice de recunoaştere

Y. enterocolitica poate produce o gamă largă de simptome, corelabile cu vârsta primoinfecţiei. La copii predomină febra, durerile abdominale şi diareea, adesea sangvinolentă, incubaţia fiind de 4-7 (extreme 1-14) zile şi perioada de stare de 1-3 săptămâni. La copiii mari şi adulţi predomină febra şi durerile în cadranul abdominal inferior, adenita mezenterică şi ileita terminală fiind tablourile clinice cele mai tipice la copiii peste 5 ani, greu de diferenţiat de apendicita acută (1, 7, 19). Sunt rare cazurile complicate cu exantem de tipul eritemului nodos (localizat pe membrele inferioare şi trunchi, mai frecventă la sexul feminin, cu rezoluţie spontană în circa o lună), artralgii (mai ales la genunchi, gleznă sau mână), uveită anterioară sau bacteriemie. Artralgiile apar de regulă la circa o lună după episodul diareic şi remit spontan în 1-6 luni (7, 19), sindromul fiind legat

de prezența antigenului HLA B27. S-au mai raportat faringite exsudative, empieme toracice, abcese pulmonare, peritonită, sepsis. *Y. pseudotuberculosis* produce – mai ales la copiii sub 5 ani – diaree acută și sindroame dureroase abdominale, cu evoluție de 1-3 săptămâni. Sunt rare cazurile de perforație ileală și rectoragiile (7). *Diagnosticul* yersiniozelor este microbiologic, în corelație și sugerat de tabloul clinic. Serodiagnosticul se bazează pe aglutininele specifice, care apar curând după debutul bolii și dispar în 2-6 luni (7).

Prevenție și control

Măsurile de prevenție și control al yersiniozelor vizează în principal depistarea și neutralizarea agentului patogen (7). Prevenția în yersinioze, altele decât cele produse de *Y. pestis*, se bazează pe: evitarea consumului cărnii de porc insuficient preparată termic; consumul de lapte și lactate numai pasteurizate; spălarea cu apă și săpun a mâinilor după manevrarea de carne crudă și înainte de preparare și/sau consum de alimente; spălarea atentă a mâinilor după manevrarea anselor intestinale de porc, cu accent pe curățenia periunghială, înainte de a manevra jucării, biberoane sau tetine; prevenirea infecțiilor încrucișate în bucătărie, folosindu-se mese separate pentru tranșarea cărnii, spălarea cu apă fierbinte și săpun a tuturor obiectelor folosite sau atinse de carnea crudă; înlăturarea igienică a dejectelor animalelor.

Cazurile necomplicate de diaree cu *Y. enterocolitica* au evoluție autolimitată. În cele grave sau complicate, sunt eficiente aminoglicozidele, doxiciclina, biseptolul, piperacilinele, cefalosporinele de generația a treia sau fluoroquinolonele. Încercările de imunoprofilaxie împotriva *Y. enterocolitica* sunt la început (14). *Y. pseudotuberculosis* este sensibilă la ampicilină, cloramfenicol, cefalosporine și aminoglicozide (7). Durata tratamentului cu antibiotice variază între două și șase săptămâni (19).

Bibliografie

1. Ackers M.L., Schoenfeld S., Markman J. *et al.*: An outbreak of *Yersinia enterocolitica* O:8 infections associated with pasteurized milk; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 1834-1837.
2. Aepfelbacher M., Zumbihl R., Ruckdeschel K. *et al.*: The tranquilizing injection of Yersinia proteins: a pathogen's strategy to resist host defense; *Biol. Chem.*, 1999, 380, 795-802.
3. Boland A., Cornelis G.R.: Interaction of *Yersinia* with host cells; *Sub-Cellular Biochemistry*, 2000, 33, 343-382.
4. Bottone E.J.: *Yersinia enterocolitica*: overview and epidemiologic correlates; *Microbes Infect.*, 1999, 1, 323-333.
5. Bryna Slone S., Black R.E.: *Yersinia enterocolitica* infections. În: *Bacterial Infections of Humans. Epidemiology and Control*, Evans AS & Brachman PS (coord.), ediția a II-a, Plenum Medical Book Company, New York, Londra, 1991, 819-836.
6. Butler T.: *Yersinia* Species. În: *Principles and Practice of Infectious Disease*, Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2411-2414.
7. Carniel E.: The *Yersinia* high-pathogenicity island; *Int. Microbiol.*, 1999, 2, 161-167.
8. Chin J.: Other infections associated with animal bites. În: *Control of Communicable Diseases Manual*, Chin J. (coord.), ediția a XVII-a, APHA, Washington DC, 2000, 559-561.
9. Conelis G.R.: The *Yersinia* deadly kiss; *J. Bacteriol.*, 1998, 180, 5495-504.
10. Cornelis G.R., Boland A., Boyd A.P. *et al.*: The virulence plasmid of *Yersinia*, an antihost genome; *Microbiol. Molec. Biol. Rev.*, 1998, 62, 1315-52
11. Cornelis G.R.: The *Yersinia* Yop virulon, a bacterial system to subvert cells of the primary host defence; *Folia Microbiol.*, 1998, 43, 253-261.
12. Currie B.: *Yersinia enterocolitica*; *Pediatrics Review*, 1998, 19, 250-252
13. Di Genaro M.S., Escudero M.E., Munoz E. *et al.*: Intranasal immunization with *Yersinia enterocolitica* O:8 cellular extract protects against local challenge infection; *Microbiol. Immunol.*, 1998, 42, 781-788.
14. Fallman M., Persson C., Schesser K., Wolf-Watz H.: Bidirectional signaling between *Yersinia* and its target cell; *Folia Microbiol.*, 1998, 43, 263-273.
15. Garin-Bastuji B., Hummel N., Gerbier G. *et al.*: Non specific serological reactions in the diagnosis of bovine brucellosis: experimental oral infection of cattle with repeated doses of *Yersinia enterocolitica* O:9; *Vet. Microbiol.*, 1999, 66, 223-233.
16. Gaston J.S., Cox C., Granfors K.: Clinical and experimental evidence for persistent *Yersinia* infection in reactive arthritis; *Arthritis & Rheumatism*, 1999, 42, 2239-2242.
17. Gourdon F., Beytout J., Reynaud A. *et al.*: Human and animal epidemic of *Yersinia enterocolitica* O:9, 1989-1997, Auvergne, France; *Emerg. Infect. Dis. J.*, 2000, 5, 13-16.
18. Johnson R.H.: *Yersinia*. În: *Current Therapy of Infectious Disease*, Schlossberg D. (coord.): ediția a II-a, Mosby Inc., 2001, 571-573.
19. Letellier A., Messier S., Quessy S.: Prevalence of *Salmonella spp.* and *Yersinia enterocolitica* in finishing swine at Canadian abattoirs; *J. Food Protection*, 1999, 62, 22-25.
21. Love D.N., Malik R., Norris J.M.: Bacteriologicval warfare amongst cats: what have we learned about cat bite infections?; *Vet. Microbiol.*, 2000, 74, 179-193.
22. Miller M.A., Paige J.C.: Other food borne infections; *Vet. Clin. North America-Food Animal Practice*, 1998, 14, 71-89.
23. Naktin J., Beavis K.G.: *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*; *Clin. Lab. Med.*, 1999, 19, 523-536.
24. Neubauer H., Hensel A., Aleksic S., Meyer H.: Identification of *Yersinia enterocolitica* within the genus *Yersinia*; *Syst. Appl. Microbiol.*, 2000, 23, 58-62.

25. Pilon J., Higgins R., Quessy S.: Epidemiological study of *Yersinia enterocolitica* in swine herds in Quebec; *Can. Vet. J.*, 2000, 41, 383-387.
26. Răducănescu H., Bica-Popii V.: *Bacteriologie veterinară*, Ed. Ceres, 1986, 221-225
27. Reed R.P., Robins-Browne R.M., Williams M.L.: *Yersinia enterocolitica per*itonitis; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25, 1468-1469.
28. Satterthwaite P., Pritchard K., Floyd D., Law B.: A case-control study of *Yersinia enterocolitica* infections in Auckland; *Australian & New Zealand J. Public Health*, 1999, 482-485.
29. Sawkar L.A.: Pictorial CME; *J. Assoc. Physicians India*, 1999, 47, 518-522.
30. Schubert S., Rakin A., Fischer D. *et al.*: Characterization of the integration site of *Yersinia* high-pathogenicity island in *Escherichia coli*; *FEMS Microbiol. Letters*, 1999, 179, 409-414.
31. Skjerve E., Lium B., Nielsen B., Nesbakken T.: Control of *Yersinia enterocolitica* in pigs at herd level; *Int. J. Food Microbiol.*, 1998, 45, 195-203.
32. Smego R.A., Frean J., Koornhof H.J.: Yersiniosis I: Microbiological and clinicoepidemiological aspects of plague and nonplague *Yersinia* infections; *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1999, 18, 1-15.
33. Stojek N.M.: Seroepidemiologic study on the occurrence of antibodies against *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in urban and rural population of the Lublin region (eastern Poland); *Ann. Agric. Environ. Med.*, 1999, 6, 57-61.
34. Sulakvelidze A.: *Yersiniae* other than *Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis*, and *Y. pestis*: the ignored species; *Microbes & Infection*, 2000, 2, 497-513.
35. Swanink C.M., Stolk-Engelaar V.M., Van der Meer J.W. *et al.*: *Yersinia enterocolitica* and the chronic fatigue syndrome; *J. Infection*, 1998, 36, 269-272.
36. Tzelepi E., Arvanitidou M., Mavroidi A., Tsakris A.: Antibiotic susceptibilities of *Yersinia enterocolitica* and *Y. intermedia* isolates from aquatic environments; *J. Med. Microbiol.*, 1999, 48, 157-160.
37. Whelen J.K.: Transfusion reactions due to *Yersinia enterocolitic*; *Seminars Perioper. Nursing*, 2000, 9, 37-41.

Tusea convulsivă

Constantin Ciufecu

Date generale

Sindromul tusei convulsive este determinat în principal de *Bordetella pertussis*, germene Gram negativ şi ubicvitar, agent al unei afecţiuni cu evoluţie prelungită caracterizată clinic prin paroxisme de tuse convulsivă. În ţările dezvoltate a încetat să mai fie o preocupare deosebită, în timp ce în ţările în curs de dezvoltare, tusea convulsivă este în continuare o problemă majoră de sănătate a copiilor. Tusea convulsivă a fost descrisă abia la începutul secolului al XVI-lea, deşi caracteristica clinică a bolii tipice rămâne inconfundabilă. Nu este exclusă ipoteza emergenţei tardive, prin adaptarea germenului la specia umană, sursele fiind reprezentate de mamiferele mici, şi prin apariţia epidemiilor o dată cu creşterea numerică a populaţiilor. Agentul a fost izolat şi identificat de Bordet, la începutul secolului XX; vaccinul corpuscular cu antigen omorât a intrat în uz după 1940. Indicatorul de fatalitate a înregistrat continuu o scădere lentă, urmată de una rapidă şi spectaculoasă după intrarea în uz a vaccinului şi a tratamentului cu agenţi etiotropi. Analiza epidemiologică se realizează pe baza datelor de mortalitate şi morbiditate, rezultatelor studiilor limitate în timp şi spaţiu şi din informaţiile furnizate de laboratorul de diagnostic. Deşi indicatorul mortalităţii reflectă mai bine realitatea, diagnosticul este deseori eronat (confuzii cu afecţiuni bronhopulmonare), iar subraportarea este o realitate. În ceea ce priveşte datele de incidenţă, acestea sunt şi mai nesigure, cu excepţia celor culese în focarele endemice. Nediagnosticarea şi nerecunoaşterea formelor atipice, inclusiv a celor cauzate de *Bordetella parapertussis*, *bronhiseptica* şi a unor virusuri, între care adenovirusurile, explică cel puţin parţial subraportarea, care interesează până la 90% din cazurile reale. Anchetele seroepidemiologice pentru determinarea seroprevalenţei furnizează, de asemenea, date nesigure, corelaţia între imunitate şi anticorpii detectaţi nefiind foarte clară. În fine, date sigure, deşi neacoperitoare, furnizează diagnosticul de laborator bacteriologic, care însă este dificil şi nu reuşeşte să izoleze *Bordetella*, care este sensibil la condiţiile de mediu exterior; eliminarea scade de la o săptămână la alta; se dezvoltă lent; necesită însămânţări imediate pe medii proaspete sau de conservare şi transport şi necesită intervenţia unui bacteriolog experimentat, capabil să identifice coloniile suspecte. Imunofluorescenţa directă este la fel de sensibilă ca şi cultura, dar mai puţin specifică, dând rezultate adesea fals pozitive. Testarea epidemiologică a noilor vaccinuri a favorizat utilizarea reacţiei PCR care amplifică şi identifică secvenţa specifică şi care rămâne cea mai sensibilă reacţie.

Agentul etiologic

Bordetella pertussis este un cocobacil Gram negativ; în culturile vechi apare pleomorfic, cu forme mai mari, chiar filamentoase. Coloniile în fază „S" sunt constituite din forme cocobacilare omogene, cu virulenţă demonstrabilă experimental, pe şoarece. Faza „S" este cunoscută ca faza I, celelalte (faza „R" II-III şi IV), care apar după pasagii culturale repetate, reprezintă diminuări progresive ale virulenţei. Sunt descrise,

activitatea fiziologică, rolul patogen şi imunogen al componentelor antigenice majore ale germenului în faza I, utilizată şi în producţia vaccinului. Astfel, se ştie că toxina *pertussis* (pertusigenul) este un toxic celular, factor prin care germenul se ataşează de cili, cu rol major în imunitate, capabili să stimuleze insulina, să promoveze limfocitoza, să activeze factorul histamino-sensibilizant şi mitogen. Anticorpii antitoxici apar după boala naturală, tipică, precum şi după formele uşoare, inaparente şi după vaccinare. Hemaglutinina filamentoasă are rol de a facilita aderarea de cili, fără acţiune fiziologică cunoscută şi cu rol probabil în imunitate. Anticorpii apar şi sunt titrabili atât după vaccinare, cât şi după boală, inclusiv după formele asimptomatice. Aglutinogenele au rol posibil în imunitate, dar fără intervenţie în patogeneză şi în acţiuni fiziologice. *Bordetella pertussis* poate fi serotipată pe baza antigenelor termolabile K, în număr de 14; aglutinogenele *B. pertussis* sunt cele desemnate cu numerele 1 până la 6 (frecvente sunt l, 2 şi 3). Rolul lor în imunitate nu este definit, astfel încât nu se poate conta pe corespondenţa dintre aglutinogenele din vaccin şi cele ale tulpinilor circulante. Adenilat-ciclaza, cu rol posibil în imunitate, reduce mijloacele de apărare (acţiunea microbicidă) şi activează exagerat metabolismul celulei, debilitând-o. Endotoxina *B. pertussis* are multe acţiuni fiziologice, dar nu are rol în patogeneză şi imunitate. Citotoxina traheală are acţiune asupra epiteliului traheal şi bronşic, probabil şi citotoxicitate, cu un oarecare rol în imunitate şi necunoscut în patogeneză. Proteina 69 K (pertactina) are rol posibil în imunitate, dar necunoscut în patogeneză şi fără activitate fiziologică. B2KA este o proteină a membranei externe, care mediază aderenţa şi rezistenţa faţă de complement.

Patogeneză. Imunitate. Bordetella pertussis se ataşează de cilii epiteliului traheal şi bronşic şi le compromite funcţia până la distrugere. Germenele nu invadează epiteliul. Tusea este provocată repetat şi insistent de secreţiile mucoide care se elimină greu şi obstruează frecvent, cu atelectazii şi bronhopneumonii determinate de flora locală. Mai puţin frecvent apar pneumoniile lobare pneumococice (20-29% din cazurile diagnosticate radiologic). Una dintre complicaţiile de temut ale tusei convulsive, determinată de toxine, anoxie şi hemoragiile cerebrale, este encefalopatia, cu manifestări variate, de la convulsii la comă şi sechele cerebrale. Cazurile sunt rareori semnalate, cu o prevalenţă de 11.000-22.000/an. Imunitatea indusă de *B. pertussis* este de durată, chiar pentru toată viaţa, deşi există unele semnalări de reinfecţii cu manifestări clinice benigne sau chiar asimptomatice care necesită confirmarea laboratorului; se consideră actualmente că asemenea reinfecţii care apar la adulţi sau bătrâni, după boală sau vaccinare, sunt mult mai frecvente decât se credea, deşi circulaţia naturală a germenului este mult redusă. Aceste cazuri atipice sunt surse de agent patogen, contribuind la circulaţia acestuia. Pot fi identificate antigenele care induc anticorpii protectori, cum ar fi pertusigenul, hemaglutinina filamentoasă şi, posibil, aglutinogenele. Anticorpii IgA secretori au sigur un rol în protecţia locală. Imunitatea mediat celulară nu pare implicată în protecţie. Rezistenţa *B. pertussis* este în general redusă, supravieţuirea în mediul exterior fiind de nivelul orelor şi zilelor; în cultură lichidă atomizată, cu 60% umiditate şi la 17/20°C, rezistă 19-20 ore; în alimentele copiilor la 20°C, 43 zile; pe sticlă contaminată cu lichid oral, o oră; muşte, 18-48 ore; pe hârtie, plastic la 5-60% umiditate şi la 20°C de la 5 ore la câteva zile; în lichidul oral contaminat, de la 6 ore la 7 zile, în ser fiziologic, sub o oră până la 2-3 zile; pe piele, l-6 ore, pe materiile textile l-6 ore. Decontaminanţii uzuali (fenol, formol, alcooli etc.) sunt foarte activi. *B. pertussis* este sensibilă, *in vitro*, la eritromicină, tetracicline, ampicilină, streptomicină, cloramfenicol; *in vivo*, acestea nu modifică evoluţia bolii, reducând doar durata excreţiei germenului. Eritromicina, antibiotic de elecţie, poate preveni sau ameliora evoluţia bolii, dacă se administrează înainte de apariţia simptomelor. În stadiul cataral, influenţa agentului etiotrop este mult redusă. Durata curei este de 14 zile, pentru a evita recăderile. Sunt utile azitromicina şi clarithromicina, administrate timp de 5-7 zile. Antibioticoprevenţia se recomandă numai contacţilor apropiaţi, familiali, indiferent de statusul vaccinal.

Semne clinice de recunoaştere

Incubaţia este de 7-14 zile. Primele 6-7 zile constituie perioada catarală, cu simptome nespecifice, febră moderată, catar oculo-nazal, tuse seacă. În săptămâna a doua apare sindromul convulsiv, care anunţă începutul stadiului paroxistic (10-25 chinte obositoare de tuse în 24 ore), expectoraţia este nulă sau foarte redusă. Chintele de tuse sunt declanşate de ingestia alimentelor şi a lichidelor, plâns, vorbit, examinarea faringo-amigdaliană, zgomote etc. Copilul poate deveni cianotic, tusea fiind şi emetizantă. În absenţa suprainfecţiilor, febra rămâne sub 38°C, dar pot să apară convulsiile, hemoragiile conjunctivale, cerebrale, epistaxisul, leziunile frenului limbii. Tusea paroxistică durează 3-4 săptămâni, chintele de tuse pot persista mai multe săptămâni. Fatalitatea este redusă peste vârsta de 5 ani, sub această vârstă, mai ales la sugari, în primul trimestru, fiind maximă şi cauzată de suprainfecţii şi complicaţii pulmonare, otice, inaniţii şi diaree, mai ales în regiunile subdezvoltate. Sechelele neurologice, cu perturbări intelectuale şi de comportament, după tusea convulsivă contractată în primul an de viaţă, au fost rar înregistrate.

Diagnosticul clinic, în toate cazurile tipice, este esenţial. Confirmarea se poate face bacteriologic sau serologic. În cazul *diagnosticului serologic* (2 probe recoltate în prima şi a patra săptămână), se foloseşte ELISA, punându-se în evidenţă anticorpii antipertusigen, antihemaglutinina filamentoasă, antipertactină (69K) şi antiaglutinogenele 2 şi 3. IgM apar şi dispar repede, neputând fi utilizate ca marker. Anticorpii anti-IgG, la vaccinaţi, pot înregistra titruri anamnestice rapide şi înalte, limitând valoarea reacţiei ELISA. Anticorpii IgA apar numai după infecţie. Seroepidemiologia poate fi utilă dacă titrul serului unic recoltat după faza acută depăşeşte media titrului populaţiei respective. Rămâne dificilă definiţia cazului, criteriile stricte garantând specificitatea, şi mai puţin sensibilitatea, cele mai multe garantând o sensibilitate mai mare în detrimentul specificităţii. După OMS, prezenţa chintelor timp de minimum 3 săptămâni, la care se adaugă cel puţin unul dintre următoarele criterii: cultura pozitivă, creşterea titrului anticorpilor IgA sau

IgG antipertusigen, antihemaglutinină filamentoasă sau antiaglutinogenele 2 şi 3 sau expunerea în cele 3 săptămâni anterioare la un caz cu cultură pozitivă, sunt suficiente pentru a defini cazul. CDC din Atlanta, SUA, defineşte cazul după tusea cu o durată de 2 săptămâni, chinte cu apnee şi cianoză, vărsături, hemoragii subconjunctivale, limfocitoză de peste 15.000.

Procesul epidemiologic

Vaccinopreventia prin program a modificat epidemiologia bolii. Tusea convulsivă este raportabilă numeric, lunar. Subraportarea este frecventă, ubicvitară, considerându-se, în prima jumătate a secolului XX, că aproximativ 50% din toţi nou-născuţii erau afectaţi. Scăderea incidenţei şi a fatalităţii în ultimele decenii este o realitate determinată de vaccinoprevenţie şi terapia antimicrobiană. Datele raportate de OMS, în cele 6 zone de activitate, atestă scăderea numărului de cazuri în ultimul deceniu al secolului, de la 443.244 în 1990 la 69.455 în 1999. Incidenţa cea mai mare a fost înregistrată în Asia de Sud-Est (156.028/1990), regiunea europeană (96.548/1990) şi africană (89.515/1990). În 1999, toate regiunile raportau un număr de cazuri între 5.8l5 (Europa) şi 19.648 (Americi). În perioada 1905-1994, în România, se disting: o etapă până în 1947, când se raporta un număr mic de cazuri (cca 18.000 anual); perioada 1947-1960 cu o creştere de la 2.292 cazuri în 1947 la 119.499 în 1960, ca urmare a unor valuri epidemice, dar şi o performanţă ridicată a sistemului de supraveghere, iar după 1960, o dată cu introducerea vaccinării obligatorii cu DTPer, cazurile raportate scad constant până la 732 în 1994, cu o incidenţă de 2,1 cazuri $^{0}/_{0000}$, deşi numărul populaţiei expuse riscului crescuse. Fatalitatea prin tuse convulsivă a variat între 0,5% în 1960 şi 0,2% în 1993. La nivel mondial, incidenţa şi fatalitatea prin tuse convulsivă continuă să fie o problemă majoră de sănătate în anumite zone ale globului, deoarece în 1994 OMS constata un număr de 400.000 decese până la 5 ani din cei 104 milioane născuţi în fiecare an.

Comportament epidemic-contagiozitate. Teoretic, nou-născuţii sunt neimunizaţi şi, venind în contact cu *Bordetella pertussis*, pot face boala, întrucât receptivitatea este universală. Rata atacului secundar în familii poate atinge 90-100%. Tusea convulsivă evoluează endemic, cu cazuri sporadice şi focare restrânse. Nu se cunoaşte o sezonalitate clară. Cele mai multe cazuri survin vara şi la începutul toamnei. Sunt ţări care raportează o evoluţie multiciclică, cu epidemii la 2-3 ani. Tusea convulsivă, boală a copilăriei, datorită acoperirii vaccinale, are tendinţa să prindă vârstele mai mari. În SUA, în anii 1992-1993, 42% din cazuri au fost înregistrate până la l an, 20% între 1 şi 4, 20% între 5 şi 14 ani şi 17% peste. Nu există diferenţe în funcţie de sex şi nici corelări certe cu rasa.

Transmiterea *B. pertussis* se produce prin picături septice în condiţiile unui contact strâns. Între 90 şi 100% din receptivii unei familii fac boala, după apariţia primului caz. Indicele de contagiozitate în şcoli se ridică la 35-40%. Nu sunt dovezi care să susţină şi alte căi de transmitere. Contagiozitatea este maximă în perioada catarală, scăzând treptat până la dispariţie în convalescenţă. Nu există stare de portaj cronic. Nu se ştie dacă persoanele cu infecţii asimptomatice sunt, în mod real, surse şi care este ponderea lor.

Prevenţie şi control

Izolarea copiilor bolnavi sau carantinarea se recomandă, însă cu rezultate neconcludente. Copiii nu vor mai frecventa şcoala timp de 4 săptămâni de la debutul chintelor, antibioticoprevenţia nu este recomandabilă decât în cazuri izolate, cu mare risc. Administrarea imunoglobulinelor standard nu a dat rezultate semnificative, iar cele specifice lipsesc.

Imunizarea activă. Cel mai cunoscut şi utilizat vaccin este cel corpuscular cu antigen omorât, monovalent sau asociat cu toxoidul tetanic şi difteric sub forma trivalentă (DTPer, începând din 1948-1950). Evaluarea imunogenităţii fiecărui lot de vaccin se realizează după 1950, prin testul de protecţie pe şoareci imunizaţi şi infectaţi intracerebral. În vaccin, componentele *pertussis* reprezintă 4 unităţi de opacitate, testul de eficienţă în uz, pentru toate cele 3 doze (3 × 0,5 ml), cumulând 12 unităţi protectoare/şoarece. Imunizarea sugarilor şi copiilor până la 3 ani totalizează 5 doze. Revaccinarea, practicată eventual la adolescenţi şi adulţi, poate fi realizată numai cu vaccinul *pertussis* acelular. Vaccinarea nu se utilizează în focare, deoarece nu conferă protecţie. În caz de epidemie, uneori, se poate recomanda, cel mult, schema accelerată cu 3 doze, la interval de o lună. Contraindicaţiile vaccinării anti-*pertussis* se referă numai la anafilaxie şi encefalopatii preexistente vaccinării. Febra peste 40°C, colapsul, starea de pseudo-şoc, convulsiile (48-72 ore de la vaccinare) sunt considerate precauţii, decizia de vaccinare aparţinând medicului pentru fiecare caz, la fel ca şi pentru copiii cu tulburări neurologice. Studiile referitoare la răspunsul imun s-au soldat cu rezultate variate în funcţie de producător. Testele clinice controlate au furnizat rezultate convenabile cu diferenţe de la un vaccin corpuscular la altul. Astfel, vaccinul Behring s-a dovedit eficace cu o pondere de 96-98% (Mainz şi München în 1996 şi 1997); vaccinul SUA Wyeth-Lederle a avut o eficacitate de 83% (Ehrlangen, 1997-1998); vaccinul Pasteur-Mérieux a înregistrat o eficacitate de 96% (Senegal, 1997); vaccinul Welcome a înregistrat o eficacitate de 87% intraepidemic şi de 93% în perioadele nonepidemice (Anglia, 1989-1990). Studii recente efectuate cu vaccinul SUA-Connaught, în Suedia şi Italia, au înregistrat protecţie de 48 şi, respectiv, 36%. Eficacitatea vaccinului este însă demonstrată, dincolo de variaţiile de imunogenitate ale vaccinurilor, de definiţiile de caz şi de rezultatele observaţiilor prin dovezi certe care atestă modificări de morbiditate şi mortalitate, datorate vaccinului corpuscular, intens folosit în lume, ca şi îmbunătăţirii condiţiilor socioeconomice; de efectele nefavorabile ale renunţării la vaccinare în Japonia şi Anglia, unde vaccinul a fost boicotat de mass-media, iar acceptarea a diminuat, în Anglia, cu 75% incidenţa bolii.

Incidenţa şi manifestările epidemice de tuse convulsivă au aspecte în relaţie directă cu gradul de acoperire vaccinală, de la o comunitate la alta, fapt care nu s-a explicat prin condiţiile locale sociale şi economice. Rata atacului comparativ la copiii vaccinaţi, nevaccinaţi sau parţial vaccinaţi are valori care atestă o protecţie de 80-90%, după 3-4 administrări, copiii

vaccinați care au făcut boala prezentând manifestări clinice benigne, cu mai puține complicații. Morbiditatea și fatalitatea, în țările în care se folosesc vaccinuri mai slab imunogene, dar cu o acoperire vaccinală foarte bună (imunitate de grup), variațiile multianuale (la 3-4 ani) nu sunt caracteristice. Durata protecției post-vaccinale este de 6-12 ani, perioadă după care scade cu 50%; durata este influențată de tipul de vaccin corpuscular utilizat, de schema și numărul de administrări (3; 3+1 sau 3+2).

Vaccinuri acelulare. Utilizarea vaccinului corpuscular, în Japonia, s-a soldat cu reducerea incidenței bolii cu 99%. Reacțiile adverse, contraindicațiile exagerate, boicotul vaccinului au determinat scăderea acceptabilității de la 85 la 15%, cu creșterea deceselor de 20 de ori. De aceea s-au introdus vaccinurile acelulare, *vaccinul B* (BIKEN), care conține cantități egale de pertusigen și hemaglutinină, și *vaccinul T* (TAKEDA), care conține mai multă hemaglutinină, aglutinogen și pertactină. Componentele se obțin prin centrifugare, în gradient de sucroză, a supernatantului, ceea ce face ca 90% din endotoxină să fie îndepărtată, detoxifierea pertusigenului cu formol fiind însoțită de reducerea histamin-sensibilizării și a factorului promotor al limfocitozei. Vaccinul se administrează intramuscular și se păstrează la +2 până la +8°C, ca și cel corpuscular, este adsorbit pe fosfat sau hidroxid de aluminiu și prezervat cu tiomersal sau fenoxietanol. Vaccinurile sunt interșanjabile, dar se recomandă să se acopere toată schema cu același tip. Contraindicațiile și precauțiile sunt identice cu cele ale vaccinului corpuscular. Eficacitatea vaccinurilor acelulare a fost investigată prin 9 studii epidemiologice și clinice după care s-au obținut următoarele concluzii: există diferențe, după producător, între vaccinurile acelulare (componente, cantități, preparare) care se concretizează și în eficacitatea diferită și frecvența reacțiilor adverse, mai reduse însă cu 6% față de cel corpuscular; eficacitatea vaccinului corpuscular și a celui acelular se ridică la 85-95%, respectiv 75-90%; utilizarea unuia sau a celuilalt tip de vaccin depinde de evaluarea eficacității relative, de efectele adverse și mai ales de costuri; durata protecției după administrarea vaccinului acelular o egalează pe a celui corpuscular sau, în unele studii, o depășește, fără declin aparent după 2-4 ani. Studiile rămân insuficiente pentru o concluzie definitivă, ambele vaccinuri contribuind la protecție și prin imunitatea de grup („herd immunity"); ca și în cazul vaccinului corpuscular, reacțiile adverse sunt mai frecvente la următoarele administrări, dar mult mai reduse decât în cazul corpuscularului.

Concluzia principală este cea care menționează că nu există decât o strategie unică, utilizabilă în prevenția și controlul tusei convulsive, și include vaccinarea prin program.

Bibliografie

1. Andreescu V.: Genul Bordetella. În: *Bacteriologie Medicală*; Ed. Medicală, București, 1985, vol. II, 134-145.
2. Balan A., Beldescu N.: *Evoluția principalelor boli transmisibile în anul 1994*; I.I.S.P. - București, 1995, 6-7.
3. Chang P.F., Huang L.M., Lee P.I. *et al.*: Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* conjugate vaccine (Hib TITER) and safety of HIB titer and a combination vaccine of diphtheria, tetanus, persusis and Hib TITER in infants two months of age: a preliminary report; *Chinese J. Microbiol. Immunol.*, 1997, 30, 2, 96-105.
4. De Melker E.H., Shellekens J.F.P., Nepelenbrock S.E. *et al.*: Reemergence of pertussis in the highly vaccinated Population of the Netherlands: Observations on surveillance data; *Emerg. Infect. Dis.*, 1997, 3, 2, 175-178; ibid, 2000, 6, 4, 348-357.
5. Edwards M.K., Decker M.D., Mortimer E.A.: Pertussis Vaccine. În: *Vaccines*; S. Plotkin, W. Orenstein (coord.), ediția a III-a, W.B. Saunders Company, 1999, 293-344.
6. Grimprel E.: La coqueluche en 1999. Epidémiologie, diagnostic et prévention; *Conc. Méd.*, 1999, 121, 35, 2725-2728.
7. Mitscherlich E., Marth E.H.: *Microbial Survival in the Environment*; Springer Verlag, Berlin, 1985, 45-47.
8. Mortimer A., Edward J.R.: Pertussis. În: *Bacterial infections of human*; ediția a III-a, A.S. Evans, Philip S. Brachman (coord.), 1998, 529-544.
9. Srugo I., Benilevi D. *et al.*: Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care center Israel; *Emerg. Infect. Dis.*, 2000, 6, 5, 526-529.
10. Yih W.K., Silva E.A., Ida J. *et al.*: *Bordetella holmessi-like organisms isolated from Massachusetts Patients with Pertussis-Like Symptoms*; *Emerg. Infect. Dis.*, 1999, 5, 3, 441-443.
11. * * * *WHO vaccine preventable diseases: Mornitoring system*; Department of Vaccines and Biologicals, WHO-Geneva, 2000.
12. * * * Resurgence of pertussis 1993, USA; *Weekly Epidem. Rec.*, 1994, 13, 93-95.
13. * * * Pertussis – United States – January 1992 – June 1995; *MMWR*, 1995, 44, 28, 525-535.
14. * * * National Advisory Committee on Immunization, Advisory Committee on Epidemiology, Canadian Pediatric Society, Statement on management of persons exposed to pertussis and pertussis outbreak control; *CCDR*, 1995, 20, 193-199.
15. * * * Pertussis outbreak – Vermont 1996; *MMWR*, 1997, 46, 35, 822-826.
16. * * * Pertussis Vaccination: Use of Acellular Pertussis Vaccines Among Infants and Young Children. Recommendations of the Advisory Committee on Imunization Practices (ACIP); *MMWR*, 1997, 46, RR-7.

Legionelozele

Constantin Ciufecu

Date generale

Legioneloza este determinată de *Legionella pneumophila*, agent patogen bacterian, reprezentant al genului *Legionella*. Infecția se manifestă clinic ca o pneumonie gravă și letală („boala legionarilor") sau ca un sindrom infecțios febril autolimitant („Febra de Pontiac"). Specia *Legionella pneumophila* este răspunzătoare de circa 90% din cazurile de boală a legionarilor, în restul de 10% predominând 4 specii: *L. micdadei*, *L. longbeachae*, *L. dumoffii* și *L. bozemanii*. Doar cinci specii, din cele 50, și 61 subgrupuri cunoscute actualmente sunt implicate, până în prezent, în patologia umană.

Boala legionarilor a fost descrisă în 1976, cu ocazia unei reuniuni a legiunii americane din Pennsylvania care a numărat 4.400 de participanți. În decurs de 12 zile au fost înregistrate, printre cei cazați într-un hotel, 182 cazuri de pneumonii de etiologie necunoscută; au mai fost înregistrate încă 39 cazuri, fie în vecinătatea hotelului (blocuri de locuințe), fie printre participanții la defilarea organizată în fața hotelului. Izolarea unui bacil Gram negativ a reușit după cinci luni, prin inoculare la cobai (MicDade), diagnosticul serologic confirmând incriminarea (seroconversie cu titruri înalte la peste 90% din bolnavi). Analiza epidemiologică a cazurilor sugera existența unui agent transmisibil prin aer contaminat, dovada fiind furnizată abia după 2 ani (Mornis, 1978) cu ocazia unor focare în Atlanta și Memphis, când s-a demonstrat rolul apei aerosolizate din turnurile de răcire, al sistemelor de condiționare a aerului și al apei potabile (dușuri, băi, chiuvete).

Evaluările epidemiologice se realizează pe baza informațiilor provenite din înregistrările mortalității și morbidității, a datelor de laborator și a studiilor efectuate în vederea cunoașterii prevalenței în comunitate. Nu se cunoaște, cu certitudine, situația deceselor cauzate de *Legionella pneumophila*, pentru că histopatologia prelevatelor obținute necroptic nu prezintă diferențe semnificative, leziunile fiind asemănătoare cu cele determinate și de alte pneumonii bacteriene. Utilizarea imunofluorescenței directe s-a dovedit limitată de reacțiile încrucișate cu alți germeni (*B. piocianic*), în cazul utilizării anticorpilor policlonali, sau de faptul că anticorpii monoclonali au specificitate fie de specie, fie de serogrup. Cultivarea rămâne dificilă, iar amplificarea în lanț (PCR) generează rezultate fals pozitive. Letalitatea raportată nu este cea reală. Incidența și prevalența bolii în populație sunt evaluate pe baza studiului pneumoniilor comunitare, în cercetări prospective, fiind recunoscută dificultatea diagnosticului retrospectiv. Rezultatele studiilor rămân influențate de potențialul de transmitere și de natura receptivității pacienților, care este diferită de la un grup la altul, de la o instituție la alta. Nu în toate țările există un sistem național de supraveghere a legionelozelor. În SUA, CDC apreciază diferența raportării față de realitate la nu mai mult de 5%. Studiile seroepidemiologice de prevalență ajung la rezultate influențate de existența unor metode diferite (I.F. indirectă sau altele mai puțin standardizate ca hemaglutinarea, directă și indirectă, imunoaderența, microaglutinarea, ELISA) cu dificultăți de comparare; calitatea antigenelor utilizate (termoinactivate, în SUA, sau inactivate cu formol, în Europa), mai ales că există preparate care conțin componentele antigenice ale mai multor subgrupuri; prezența în populație a unor titruri de 1/128 sau mai mari, a fost întâlnită, în diverse studii, de la unul la 36% din cazuri, ceea ce face ca valoarea de predicție, pe ser unic testat, să fie joasă; în focare cu forme clinice ușoare este necesară prezența și a unui grup de control. În ceea ce privește diagnosticul cazului suspect, se are în vedere faptul că izolarea și identificarea au o sensibilitate și specificitate de 100% și sunt considerate o referință absolută; diagnosticul serologic (probe de ser, perechi; cu creșterea de patru ori a titrului – I.F.) reușește în 70-80% din cazurile confirmate bacteriologic; seroconversia se poate produce după săptămâni; IgM apar concomitent cu IgG; un titru unic, chiar de 1/256, nu confirmă mai mult de 10% din cazurile verificate bacteriologic; titrul ridicat poate fi întâlnit și în 6% din pneumoniile de altă etiologie. Detectarea antigenului (piese necroptice sau bioptice) prin I.F. reușește în 25-75% din cazuri. Se utilizează seruri poli- sau monovalente, cu limitele de specificitate cunoscute pentru serurile polivalente. Detectarea antigenului în urină, radioimunometric, necesită laboratoare specializate, are o specificitate de aproape 100% și o sensibilitate de 60-80%, dar mai mult de 20-30% din infecțiile cu alte serogrupuri sau specii nu sunt diagnosticate. În unele situații se pot folosi și sondele ADN, specifice de gen, utilizabile la detectarea legionelelor din apă.

Agentul etiologic

Legionelele sunt bacterii Gram negativ, cu dimensiuni de 0,3-0,9 milimicroni diametru și o lungime de 2 µm. Formele filamentoase, de 10 µm sau mai mult, pot apărea după cultivarea pe medii artificiale. Nu posedă capsulă, sunt mobile cu ajutorul unor flageli polari, subterminali sau laterali, nu au perete celular, posedă un înveliș dublu, constituit din membrana externă ondulată (O.M) și din membrana citoplasmică (I.M), separate printr-un strat de peptidoglican. Materialul nuclear constă dintr-un filament de ADN dublu spiralat, distribuit în masa citoplasmei. Structura morfologică este caracteristică pentru bacteriile Gram negativ, dar din punct de vedere chimic amintește de bacteriile Gram pozitiv, prin prezența predominantă a acizilor grași ramificați. Legionelele aparțin familiei *Legionellaceae*, genul *Legionella*, care cuprinde mai mult de 50 specii, clasificabile în peste 61 grupuri

antigenice. Nu toate speciile sunt considerate patogene pentru om, cele mai multe fiind izolate din apele mediului înconjurător. Implicate în boala pneumonică sunt 19 specii, dintre care 4 (*L. anisa*; *L. feelei*; *L. micdadei* şi *L. pneumophila*) cauzează „febra de Pontiac", fără determinări pneumonice. Manifestarea pneumonică („boala legionarilor") este provocată până la 90% din cazuri de *L. pneumophila*, cu 3 subspecii: *pneumophila* (serogrupurile 1, 2 şi 4 până la 14) şi *pascului* (serogrup 5); *traseri* (serogrupurile 1 şi 5 hipurat pozitive şi 4 şi 3 negative). Clasificarea nu este definitivă. Legionelele neînrudite serologic şi nedenumite sunt considerate germeni *Legionella-like*, putând fi implicate în bolile respiratorii. Populaţiile de legionele sunt eterogene, constituind un amestec de clone cu virulenţă diferită în funcţie de mediul din care provine inoculul infectant. Dacă acesta conţine legionele care s-au multiplicat în protozoare, tulpinile vor fi mai virulente, determinând manifestări clinice pneumonice severe; dacă provin din apă, sunt mai puţin agresive, fiind implicate în forme uşoare, pseudogripale, de tipul „febrei de Pontiac". Legionelele nu colonizează asimptomatic tractul respirator (starea de purtător), prezenţa lor în secreţii, semnificând prezenţa unui patogen sau probabil patogen (legionelele nu se izolează de la cazurile de „febră Pontiac"). Legionelele sunt fagocitate de macrofagele şi monocitele alveolare, multiplicându-se intracelular. Invadarea, supravieţuirea şi multiplicarea intracelulară depind de existenţa unui potenţiator (Macrophage Infectivity Potentiator – MIP). Înlocuirea genei MIP scade infectivitatea (cobai) de 80 de ori. Legionelele nu se multiplică în mediul ambiant, supravieţuirea şi multiplicarea având loc în cel puţin 5 genuri de amoebe din mediul acvatic (*Acanthamoeba*, *Negleria*, *Hartmannella*, *Vahlekampfia* şi protozoarul ciliat *Tetrahymena*) care le conferă nu numai nutrienţii necesari, ci şi protecţia faţă de căldură şi de clorul din apa potabilă. Stabilirea unor filiaţii sau corelaţii se realizează prin subtipare, prin ribotipare, analiza plasmidelor, PCR, electroforeza în câmp pulsat, analiza lungimii fragmentelor polimorfe. Există diferenţe de virulenţă; unele tulpini de *Legionella* afectează mai ales persoanele imunodeprimate; *L. pneumophila*, serogrup 1, este frecvent asociată cu focarele epidemice; nu se izolează uşor din mediul ambiental, reacţionând cu anticorpul monoclonal MAB_2, al cărui determinant antigenic este lipopolizaharidul somatic. Corelarea între boala la om şi o sursă de *Legionella* se poate face numai în context epidemiologic. Antigenele care structurează *Legionella pneumophila* aparţin membranei sau flagelilor, fiind reprezentate de lipopolizaharidul (antigenul „O") cu specificitate de grup; proteina majoră a membranei externe care asigură specificitatea de specie; antigenul de suprafaţă 19 KDa, cu structură lipoproteică, şi diverse alte antigene proteice, printre care se întâlneşte şi unul de 57-62 KDa, prezent la toate speciile de *Legionella* şi la unii germeni Gram negativ.

Patogenie. Poarta de pătrundere a *Legionella* este reprezentată de tractul respirator, aerosolii fiind răspunzători de transportul acestora din exterior până în alveole, prin inhalare. Infecţia depinde de doza infectantă, care corespunde cu o unitate formatoare de colonii la 50 litri de aer inhalat; de durata expunerii şi de serotip şi tulpină (cele mai frecvente cazuri sunt determinate de *Legionella pneumophila*, serogrup 1, urmat de serogrupul 6). Intervin în patogenitate lipopolizaharidul, diverse hemolizine, citotoxine, proteaze, fosfataze, ADN-aze, Beta-lactamaza. Pătrunderea în celule se face prin micropinocitoză. De la localizarea iniţială, *Legionella* diseminează hematogen şi pe cale limfatică, bacteriemia fiind prezentă cam la 1/3 din pacienţi, dar diseminarea poate avea loc şi prin contiguitate. Germenii ajunşi în alveole sunt înglobaţi în macrofagele alveolare, rămânând cantonaţi în fagosomii specializaţi care, nefuzionând cu lisosomii, sunt astfel protejaţi. Multiplicarea se produce rapid în primele 24 de ore, după care *Legionella* este eliberată din macrofage, infectând alte celule, inclusiv cele epiteliale; în primele 3 zile, sunt vizate şi polimorfonuclearele şi mononuclearele. Dispare din pulmon cam în a 11-a zi, o dată cu apariţia anticorpilor. Leziunile histopatologice sunt comune pentru bronhopneumonie şi pneumonie cauzate de diferite bacterii. *Imunitatea mediată celular* este foarte importantă, acţionând prin: inhibiţia multiplicării în macrofagele şi monocitele alveolare, activarea revenind unei limfokine; activarea polimorfonuclearelor, mai lentă şi mai tardivă ca apariţie, şi liza macrofagelor infectate de către limfocitele citotoxice. Imunitatea umorală şi celulară asigură rezistenţa la o reinfecţie, fapt dovedit pe cobai; după boala omului informaţiile sunt incomplete, dar reinfecţiile au fost semnalate la imunocompromişi.

Semne clinice de recunoaştere

După o incubaţie de 2-10 zile, se manifestă pneumonia cu febră, tuse, cefalee, mialgii, dispnee, dureri toracice, diaree, delir şi uşoară leucocitoză. Se pot înregistra variate forme clinice care merg de la infecţii asimptomatice până la pneumonie letală prin şoc, hipoxemie, pneumonie progresivă. În formele severe, pot să apară şi forme extrapulmonare, îndeosebi la imunodeprimaţi, prin însămânţări bacteriemice de tipul endo- şi pericarditei, peritonitei, enteritei, sinuzitei, infecţiilor pielii şi părţilor moi, plăgilor chirurgicale. În febra de Pontiac, incubaţia este de 48 ore, urmată de febră, cefalee, mialgii, tuse, angină, greţuri, confuzii, senzaţie de arsură a ochilor; evoluţia este autolimitantă, în 6-7 zile. Eritromicina, rifadinul, trimethroprimsulfmethoxazolul, doxicilina, azithromicina şi clarithromicina s-au folosit cu succes în diferite formule terapeutice.

Procesul epidemiologic

Incidenţa, aşa cum este cunoscută din puţinele studii populaţionale, variază de la $1{,}4^0/_{0000}$ în Anglia, la $1\text{-}7^0/_{0000}$ în SUA. Cifrele sunt orientative şi nu au acurateţea necesară, deoarece calculul a avut la bază doar cazurile de pneumonii spitalizate, rapoartele laboratoarelor de referinţă şi datele necroptice. Procentul pneumoniilor legionelozice comunitare spitalizate a variat între 2 şi 15% şi a fost de doar 1% printre pacienţii care nu au necesitat spitalizare. Cazurile de tip nosocomial au înregistrat aproximativ 3,8% din totalul pneumoniilor din această categorie. Nu se cunosc incidenţa şi prevalenţa febrei de Pontiac, deoarece este subdiagnosticată. Incidenţa variază de la an la an; certă rămâne prezenţa germenului şi a cazurilor de boală.

În 1996, 24 ţări europene au raportat 1.566 de cazuri, la o populaţie de 352,3 milioane, cu o rată de 4,45 cazuri la 1 milion de locuitori şi cu variaţii de la

0% în Irlanda la 30,7, în Germania. Între 1994 şi 1996, cazurile cu origine neidentificată au scăzut de la 55 la 38%, dar cele comunitare au crescut de la 16 la 39%, iar cele înregistrate după călătorii au rămas staţionare la un nivel de 16%; 80% din cazuri au fost asociate cu călătorii în Europa (în ordine descrescătoare: Spania, Italia, Franţa, Grecia, Germania, Marea Britanie), restul de 20% revenind călătorilor în Africa de Sud şi Caraibe; de remarcat pericolul infectării în avioane, unde chiar şi defecţiunile neînsemnate ale sistemului de condiţionare a aerului permit formarea picăturilor de condens în care se dezvoltă *Legionella*. Rata infecţiei în Europa a fost calculată la 4,3 la un milion de locuitori; 33% din cazuri au fost comunitare, 14% nosocomiale şi 21% asociate cu călătorii în ţara respectivă sau în afara ei (în 32% din cazuri riscul nu a putut fi identificat). Procesul epidemiologic se manifestă preponderent *sporadic*, majoritatea cazurilor fiind dispersate, dar pot fi şi manifestări *epidemice*, explozive, cu sursă comună. Focarele epidemice au fost, de regulă, asociate şi explicate prin expuneri la sistemele de alimentare cu apă sau de condiţionare a aerului. Rata atacului, în cazul celor expuşi sursei comune, este mică (5%) în comparaţie cu a febrei de Pontiac (95%). Nu există dovezi de transmitere de la o persoană la alta, întrucât contacţii din familii sau din spitale expuşi nu au prezentat semne de boală sau seroconversie, după 3 săptămâni de supraveghere. Distribuţia geografică este globală, agentul fiind prezent în toate zonele, inclusiv în cea tropicală. Se pare că este mai frecvent înregistrată în zona temperată. Cele mai multe cazuri apar în sezonul cald, vara şi la începutul toamnei (zonele temperate dezvoltate), şi aceasta în legătură cu existenţa sistemelor de condiţionare (turnuri de răcire); unele studii au semnalat însă în comunitate prezenţa cazurilor de-a lungul întregului an. Cele mai frecvente cazuri s-au înregistrat peste vârsta de 60 ani, fără îndoială în funcţie de teren şi de asocierea cu alţi factori de risc ai vârstei. Este rară la copii, apărând mai ales la cei cu imunodepresie. În schimb, febra de Pontiac se înregistrează cu o incidenţă asemănătoare la copii şi adulţi. Cazurile sunt mai frecvente la bărbaţi (boală şi seroconversii) decât la femei, datorită asocierii cu tabagismul, alcoolismul, bronşitele cronice etc. Nu există diferenţe rasiale şi nici diferenţe de risc profesional, exceptând o seroprevalenţă mai mare la cei care asigură întreţinerea sistemelor de condiţionare, a turnurilor de răcire. Condiţiile socioeconomice nu par să fie implicate. În *infecţiile nosocomiale* cu *Legionella* (conform definiţiei, cel puţin două cazuri într-un interval de 6 luni, în acelaşi spital) sunt o realitate, deoarece au fost identificaţi factorii de risc: boli şi medicaţie imunosupresivă, intubaţie endotraheală, nasotraheală, anestezia generală, apropierea de sursele de aerosoli (turnuri de răcire, duşuri, robinete, echipament respirator, aspiraţia apei potabile). Călătorii sunt, de asemenea, expuşi unui anumit risc, dacă au călătorit cu 10-14 zile înainte de debut. Foarte probabil, date fiind durata incubaţiei şi răspândirea călătorilor la finele excursiilor organizate, cazurile de boală nu se asociază cu excursia. Între factorii de risc cu largă răspândire se remarcă: fumatul, care creşte riscul de 2-4 ori, depinzând şi de numărul ţigărilor fumate zilnic şi de durată; alcoolismul, care pare mai puţin asociat decât tutunul (riscul, deşi mai mic, există însă la cei care consumă zilnic); asocierea cu diverse stări patologice, neoplasme (leucemii, diabet, insuficienţă renală, SIDA), riscul putând fi de 20-40 ori mai mare, comparat cu populaţia generală.

Moduri şi căi de transmitere. *Legionella* este o bacterie ubicvitară, prezentă în mediile acvatice naturale, dar şi în cele create de om. Izolarea pentru prima dată a *L. longbeachae*, în Australia, din pământul ghivecelor cu flori, atrage atenţia şi asupra altor căi de transmitere decât apa. Mediile acvatice naturale sau create de om, ca şi prezenţa legionelelor în sistemele ce asigură apa potabilă, în condiţiile în care concentraţia acestora este redusă, devin periculoase în fenomenul de „amplificare", de dezvoltare a legionelelor care pot atinge concentraţii riscante. Amplificarea depinde de temperatură (25-42°C), de stagnarea apei, de formarea sedimentelor, a crustelor, biofilmului şi de prezenţa ameobelor. Transmiterea la persoane receptive şi îndeosebi cu rezistenţă generală diminuată se poate realiza prin inhalarea picăturilor septice provenite din aerosolizarea apei contaminate. În afara inhalării, ca mecanism recunoscut, poate să intervină şi aspiraţia legionelei prezente în orofaringe, mecanism prin care aceasta ajunge în alveole şi determină focarele pneumonice. Locurile unde *Legionella* se poate multiplica sunt, în mod deosebit, turnurile de răcire a apei şi evaporatoarele, condensatoarele, apa de răcire fiind pulverizată în prezenţa unor curenţi de aer, pentru a ceda căldura. Mecanismul generează aerosoli care se răspândesc fie în împrejurimi până la o distanţă de 500-1.000 m, distanţă ce poate ajunge la 3 mile terestre, în funcţie de debit, curenţi, umiditate, expunere la soare etc., fie sunt reluaţi prin sistemul de ventilaţie al clădirii. O altă cale de transmitere (sursele nu pot fi decât organisme vii) importantă, mai ales în spitale, este reprezentată de apa potabilă, contaminată şi aerosolizată (băi, duşuri, robinete, jeturi sub presiune, contaminarea dispozitivelor medicale utilizate la asistarea respiraţiei, prin spălare şi clătire cu apă de robinet). Sedimentul, biofilmul, crustele pot fi dislocate ori de câte ori creşte presiunea sau apar vibraţii ale conductelor (construcţii învecinate, reparaţii locale). Scăderea presiunii apei potabile reduce debitul, favorizând stagnarea, permiţând astfel multiplicarea legionelelor existente, cu o creştere a concentraţiei de până la 30 de ori. Cazurile sporadice de infecţie cu *Legionella* pot apărea în: camere în care se utilizează umidificatoare portabile; zone cu risc potenţial (plimbări, treceri prin zonele cu aerosoli, parcuri cu aspersoare, fântâni decorative, arteziene) şi dispozitive de produs aerosolizat, ceaţă fină, utilizate în depozite şi magazine de fructe şi legume, pentru a împiedica deshidratarea. Febra de Pontiac a fost asociată cu aceleaşi surse şi mecanisme, la care se poate adăuga inhalarea aerosolilor infectanţi ce apar când se curăţă şi se întreţine condensatorul turbinelor funcţionând cu abur. În ceea ce priveşte infecţia nosocomială cu *Legionella*, riscurile majore de infecţie se găsesc pretutindeni într-un spital: băile de toate tipurile; duşurile (mai ales la nivelul garniturilor de cauciuc sau plastic); dispozitivele de hidroterapie; pulverizatoarele; sistemele de aer condiţionat; reţeaua de conducte a apei calde nefolosită continuu, cu coturi în care circulaţia este lentă; distribuţia apei potabile, cu trasee variate, şi agregatele frigorifice folosite la fabricarea gheţii. Riscul potenţial de transmitere nosocomială este reprezentat de o concentraţie de 1.000 unităţi formatoare de colonii

(UFC) conţinute într-un litru de apă, situaţie întâlnită frecvent, nivelul de 800 fiind considerat critic.

Prevenţia

Deşi întreruperea transmiterii este dificilă şi complicată, rămâne singura care poate fi eficace. *Prevenţia primară* se referă la acele măsuri capabile să excludă condiţiile de colonizare şi multiplicare a legionelelor în unităţile indemne. Pătrunderea şi colonizarea sistemului fac dificilă înlăturarea legionelei, deoarece se creează veritabile „cuiburi" greu sau deloc accesibile decontaminanţilor. Putem obţine o reducere, sub pragul critic sau de risc, şi menţinerea acestuia, prin decontaminări periodice, pentru a evita reluarea multiplicării, „amplificarea" şi refacerea concentraţiei iniţiale. Decontaminarea echipamentelor, instalaţiilor, unităţilor în care legionelele sunt prezente constituie prevenţia secundară. În mediul natural, *Legionella* poate fi găsită în apele de suprafaţă, în cele termale, minerale, în sedimentele mediilor acvatice, solul umed (după excavaţie, prin umidificare din stratul freatic), apa încălzită a ştrandurilor. Au fost izolate şi de pe suprafaţa frunzelor copacilor şi de sub stratul de gheaţă sau zăpadă. Supravegherea epidemiologică şi tehnologică, asociată cu decontaminarea periodică prevenţională, va avea în vedere turnurile de răcire a apei şi de condensare a vaporilor, instalaţiile de apă caldă, de condiţionare (cu temperatura de exploatare sub 60°C), instalaţiile fixe sau portabile de umidificare, de tratament cu aerosoli, de răcire a turbinelor şi frezelor stomatologice cu jet de apă, de hidroterapie, sistemele care funcţionează cu turbioane, ape care provin din rezervoare exterioare încălzite la soare, bazine de înot cu valuri, instalaţiile de hidromasaj, de emulsionare cu apă a uleiurilor, de pulverizare a apei în mine, în industria textilă, în magazinele de desfacere a legumelor, în instalaţiile de dedurizare a apei destinate turnurilor de răcire, în aparatele de fabricat gheaţă şi în fântânile decorative. Aceeaşi protecţie prevenţională se va asigura în spitale, unde prezintă risc toate dispozitivele care produc aerosoli, apa caldă, conductele mai ales din materiale plastice şi starea lor de întreţinere. În ceea ce priveşte prevenţia primară, se va asigura plasarea turnurilor de răcire şi condensatoarelor la distanţă de zonele locuite, instalarea de deflectoare care să reducă eliminarea în natură a aerosolilor, curăţarea periodică a sedimentelor şi tratarea periodică a apei cu un biocid activ. În cazul celorlalte sisteme de furnizare a apei calde, se utilizează decontaminarea termică timp de 5 minute la 65°C, urmată de hiperclorinare cu cel puţin 10 mg ‰, clor rezidual. Între aceste două proceduri se menţine apa caldă la peste 50°C şi cea rece sub 20°C. Clorul rezidual se asigură continuu la nivelul a 1-2 mg ‰. Se impune şi curăţarea sistemului de distribuţie mecanică pentru îndepărtarea periodică a sedimentului biofilmului şi crustelor, iar nebulizatoarele şi umidificatoarele vor utiliza apa sterilă sau fiartă. Filtrele bazinelor şi dispozitivelor mecanice de turbionare se vor curăţa săptămânal. Se mai poate practica supravegherea bacteriologică recomandată, doar în caz de pericol şi risc epidemiologic (dificil de interpretat prezenţa germenului dacă nu corelează cu prezenţa cazurilor). Protecţia cu eritromicină a persoanelor cu imunodepresie poate fi utilă. Lipsa vaccinurilor se adaugă la absenţa unor teste de diagnostic rapid şi fiabil, la bolnavi, şi de evaluare a ponderii riscului de transmitere în mediul ambiental în scopul predicţiei şi al alegerii unor decontaminanţi cu eficienţa sporită în variate circumstanţe.

Bibliografie

1. Abu Kwaik Y.: The phagosome containing *Legionella pneumophila* within the protozoan *Hartmannela vermiformis* is surrounded by the rough endoplasmic reticulum; *App. Environm. Microbiol.*, 1996, 62, 6, 2022-2028.
2. Adeleke A., Pruckler I. *et al.*: *Legionella* – Like Amoebal Pathogens – Phylogenetic Status and Possible Role in Respiratory Disease; *Emerg. Inf. Dis.*, 1996, 2, 225-230.
3. Adis D.G., Davis J.P., La-Venture M. *et al.*: Community acquired Legionnaires disease associated with a cooling tower. Evidence for longer distance transport of *Legionella pneumophila*; *Am. J. Epidemiol.*, 1989, 130, 557–568.
4. Alary M., Joly J.R.: Comparison of culture methods on an immunofluorescens assay for the detection of *Legionella pneumophila* in domestic hot water devices; *Current Microbiol.*, 1992, 19-23.
5. Bangsborg J.M., Uldum S. *et al.*; Nosocomial Legionellosis in Three Heart-Lung Transplant Patients: Case Reports and Environmental Observations; *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1995, 14, 2, 99-104.
6. Bej A.K., Mahburbani, Atlas R.M.: Detection of viable *Legionella pneumophila* in water by Polymerase Chain Reaction (PCR) and gene probe methods; *Appl. Environm. Microbiol.*, 1991, 57, 2, 597.
7. Berbecar S.: Legioneloza: date clinice şi epidemiologice; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1997, 1-2, 103-106.
8. Berbecar S.: *Legioneloza: etiologie, evoluţie clinică şi epidemiologică, infecţie nosocomială. Tratament, Măsuri de combatere şi profilaxie. Conturarea noţiunii de potenţial de risc pentru sănătate şi metode de evaluare*; Şedinţa de referate a Institutului Dr. I. Cantacuzino, Bucureşti, 23.10.1997.
9. Berbecar S.: *Evaluarea potenţialului de risc de infecţie nosocomială prin contaminarea cu* Legionella pneumophila *a sistemelor de apă caldă în două unităţi spitaliceşti din Bucureşti*; Teză de Doctorat, UMF „Carol Davila", Bucureşti, 1999.
10. Bîlbîie V., Poysgi N.: *Bacteriologie medicală*; vol. II., Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 708-725.
11. Bocşan I.S.: Receptivitatea faţă de infecţiile nosocomiale; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1994, 39, 3/4, 169-171.
12. Buiuc D.T.: Procesul infecţios. Factori de patogenitate ai bacteriilor; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1994, 39, 3/4, 205-215.
13. Butler C.J., Breiman R.F.: Legionellosis. În: *Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control*; Alfred S. Evans, Philip S. Brachman (coord.), ediţia a III-a, Plenum Medical Book Company, 1998, 355-375.

14. Chang F.Y. *et al.*: Nosocomial Legionnaires' disease caused by *Legionella pneumophila* serogroup 5; laboratory and epidemiologic implications; *J. Infect. Dis.*, 1996, 174, 5, 1116-1119.
15. Ieremia T.P.: *Cercetări ecologice privind incidența* Legionellei pneumophila *în factorul de mediu acvatic*; Raport – Institutul de Igienă şi Sănătate publică, Bucureşti, 1993.
16. Ieremia T.P.: *Date clinice, epidemiologice, de prevenire şi control al infecțiilor cu bacteria Legionella pneumophila*; Institutul de Igienă şi Sănătate publică, Bucureşti, 1993.
17. Linsday D.S., Abraham W., Fallon R.J.: Detection of mip gene by PCR for diagnosis of Legionnaires' disease; *J. Clin. Microbiol.*, 1994, 32, 12, 3068-3069.
18. Lück P.C., Wenchel H.M., Helbig H.J.: Nosocomial pneumonia caused by three genetically different strains of *Legionella pneumophila* and detection of these strains in the hospital water supply; *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 4, 1160-1163.
19. Mastro T.D., Fields B.S., Breiman R.F. *et al.*: Nosocomial Legionnaires' disease and use of medication nebulizers; *J. Inf. Dis.*, 1991, 163, 567-671.
20. Vizitiu O.: Diagnosticul de laborator la legionelozelor; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1995, 1, 59-67.
21. Vizitiu O.: Legionelozele în Spania – date clinice şi epidemiologice; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, Bucureşti, 1997, 3, 143-144.
22. Vizitiu O., Bădescu D., Berbecar S.: *Investigarea prezenței de Legionella în hoteluri şi unități spitaliceşti din Bucureşti şi Mamaia*; comunicare – Primul Congres Național de Medicină de Laborator, Bucureşti, Sep. 1999.
23. Wadkowsky R.M., Yee R.B.: Glycine-containing selective medium for isolation of Legionella pneumophila from environmental samples; *Appl. Environ. Microbiol.*, 1981, 42, 768-772.
24. Wadkowsky R.M., Wilson T.M., Kapp N.J. *et al.*: Multiplication of *Legionella* spp in tap water containing Hartmannella vermiformis; *Appl. Environm. Microbiol.*, 1991, 57, 7, 1950-1955.
25. Whitney C.G. *et al.*: The role of arbitrarily primed PCR in identifying the source of an outbreak of Legionnaires' disease; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 7, 1800-1804.
26. Winiecka K.J., Linder E.: Free – living amoebae protecting *Legionella* in water: the tip of an aisberg; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1999, 31, 4, 383-385.
27. *** Legionnaires' disease – Europe; *Weekly Epidem. Rec.*, WHO, 1999, 74, 33, 273-277.
28. *** Legionellosis: Legionnaires' disease and Pontiac fever; *Division of Bacterial and Mycotic Diseases*, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, SUA.
29. *** Legionnaires' Disease in Europe, 1996 – Report; *Weekly Epidem. Rec. WHO*, 1997.

Tetanosul

Constantin Ciufecu, Viorel Prisacari

Date generale

Tetanosul este determinat de un bacil Gram pozitiv, anaerob şi sporulat, ubicvitar, prezent în sol. Sporii pot ajunge în țesuturile moi ca urmare a unor plăgi, fiind capabili să germineze dacă au condiții de anaerobioză; formele vegetative produc o neurotoxină care acționează asupra sistemului nervos, determinând contracturi musculare caracteristice. Boala poate fi contractată în urma expunerii la pulberea de sol din mediul ambiant, este preventibilă prin imunizare în procent de aproape 100%, constituind o problemă de sănătate publică prin cazurile care pot să apară la nou-născut, *post partum* şi *post abortum*. Boala clinică poate fi recunoscută în scrierile lui Hipocrat. Agentul a fost descris de Nicolaier (bacilul lui Nicolaier), care a provocat tetanosul la animalul de experiență, nepunând în evidență bacilul în țesutul nervos, ceea ce i-a permis avansarea ipotezei potrivit căreia boala s-ar datora unei toxine, care de la locul multiplicării germenului difuzează în organism, determinând simptomele neuro-musculare. Kitasato şi Behring identifică şi purifică toxina, remarcând capacitatea acesteia de a induce, în anumite condiții, anticorpi antitoxici. Formol-toxoidul a fost obținut de Descombey, în 1924, fiind ulterior generalizată utilizarea acestuia în prevenția specifică.

Datele necesare analizei epidemiologice provin din evidența sistemului de supraveghere, reflectând realitatea în majoritatea țărilor de pe glob, cu excepția anumitor zone geografice în curs de dezvoltare în care decesele prin tetanos al nou-născutului nu sunt diagnosticate în spital, şi deci rareori sau deloc raportate.

Tetanosul este o boală raportabilă nominal, internabilă, tratabilă obligatoriu şi gratuit şi supusă anchetei, ceea ce furnizează datele necesare analizei epidemiologice. Studiile de seroepidemiologie măsoară, pe o probă unică de ser, numai prezența, nivelul anticorpilor antitoxici, şi deci gradul acoperirii vaccinale, riscul de infecție, deoarece imunitatea naturală este discutabilă, iar cea după boală este absentă, doza imunizantă protectoare de toxină situându-se deasupra dozei letale. Transmisibilitatea tetanosului corelează numai cu prezența sporilor în plăgile țesuturilor moi. Testul de neutralizare a toxinei pe şoarece de către anticorpi antitoxici din serul de titrat evidențiază protecția imună indusă, fiind considerat test standard de referință. Testul se execută în paralel cu un ser cu titrul cunoscut de anticorpi antitoxici, fiind capabil să detecteze niveluri de

chiar 0,001 U.I./ml. Deşi costisitor şi laborios, testul de neutralizare pe şoarece este utilizat totuşi cu indicaţii speciale, iar pentru necesităţile curente se folosesc reacţia imunoenzimatică, hemaglutinarea pasivă, radioimunometria, imunofluorescenţa, latex-aglutinarea, precipitarea în gel, reacţii care diferă între ele ca sensibilitate, dar care pot fi utilizate, fără rezerve, dacă se corelează rezultatele lor cu cele obţinute prin testul de neutralizare pe şoarece. În furnizarea de date necesare analizei epidemiologice, diagnosticul de laborator intervine rareori, simptomatologia şi evoluţia bolii fiind caracteristice. De reţinut posibilitatea izolării bacilului din unele plăgi, în absenţa simptomatologiei clinice, la pacienţii care prezentau un nivel al antitoxinei depăşind 0,01 U.I./ml.

Agentul etiologic

Clostridium tetani este un bacil Gram pozitiv, sporulat, care nu creşte decât în anaerobioză; sporii sunt terminali, bacilul având dimensiuni de 0,5-0,7/2,1-18,1 µm; este mobil, datorită flagelilor peritrihi. Nu fermentează zaharurile, nu digeră laptele, nu posedă lecitinază şi lipază. S-au izolat şi tulpini netoxigene, identice cu cele toxigene, aşa cum o dovedeşte analiza comparată a ADN-urilor. Cu prezenţă ubicvitară, a fost izolat în 30-42% din probele de sol testate, provenind din Japonia, Canada, Brazilia; prezent în Africa, Europa, Antarctica, Asia, Australia şi în materiile fecale ale omului şi animalelor, în proporţie variabilă (25-35%). Portajul intestinal explică imunitatea dobândită natural (stimul subletal, repetat), în aceste cazuri rare neputându-se pune în evidenţă toxina tetanică în sânge. *Diagnosticul bacteriologic* presupune inactivarea produsului patologic (30 minute la 80ºC) în vederea distrugerii tuturor formelor vegetative asociate, cu conservarea numai a sporilor. Însămânţarea se face în bulion anaerob şi pe medii solide. Cultura pură injectată intramuscular la şoarece îl omoară în 4 zile, cu fenomene de tetanos. *Clostridium tetani* produce două toxine biologic active: neurotoxina denumită tetanospasmina şi o hemolizină oxigen labilă, tetanolizina. Tetanospasmina este codificată de o genă vehiculată de un plasmid, în a cărui absenţă tulpina devine netoxigenă. Testarea toxigenităţii unei tulpini izolate şi caracterizate este deci obligatorie. Tetanospasmina se acumulează în celula bacteriană în faza logaritmică, fiind pusă în libertate prin autoliza celulei bacteriene; molecula, un polipeptid, este scindată după liza celulei în lanţuri uşoare şi grele. Este extrem de activă, doza letală pentru cobai fiind de 0,3 ng/kg, de 1 ng/kg pentru şoarece şi sub 2,5 ng/kg pentru om. Diferenţele corelează cu specia, şi nu cu nivelul toxemiei. Tetanolizina oxigen-labilă este înrudită serologic şi funcţional cu streptolizina O şi hemolizinele altor 6 specii de clostridii. A fost purificată şi caracterizată chimic. Are acţiune litică asupra hematiilor, polimorfonuclearelor, macrofagelor, fibroblaştilor etc.; activitatea biologică letală (experimental) este inhibată de colesterol. Nu se cunoaşte exact rolul hemolizinei în patogenia tetanosului. Bacilul a fost izolat din praful străzilor, al gospodăriilor, al gunoiului de grajd, din produse comerciale de peşte (conservate în vid), catgut, textile contaminate etc. Omul, cabalinele, bovideele, ovinele, suinele şi maimuţele sunt receptive, dar pisica, păsările, câinele, animalele cu sânge rece sunt rezistente. Sporii sunt extrem de rezistenţi în mediul extern, însă căldura umedă îi omoară în aproximativ 5 minute între 70 şi 105ºC. În mediile lichide, cultura în eprubete buşonate ermetic rezistă 21 de ani. În gunoiul de grajd, la 70ºC, rezistă câteva zile. Pe fire de mătase, impregnate cu exsudatul plăgii tetanigene, uscate şi păstrate la temperatura camerei, poate supravieţui 730 zile.

Patogeneză. Imunitate. Germinarea sporilor la nivelul plăgii tetanigene, cu eliberare de exotoxină, este favorizată de anaerobioză (sfaceluri, absenţa irigării sangvine, necroză, accentuată de eventuala prezenţă a calciului din sol etc.). Toxina difuzează în masa musculară, ceea ce poate justifica administrarea locală a antitoxinei, înainte de administrarea subcutană a serului terapeutic. Toxina ajunge la nivelul sistemului nervos central prin circulaţia sangvină (limfă, sânge) sau pe cale neuronală, retrogradă, preponderentă, deoarece toxina nu trece bariera hemato-encefalică. Toxina a fost pusă în evidenţă la nivelul plăcii neuromotorii, după care pe calea neuronului ajunge în măduva spinală şi nucleii nervilor cranieni, pe cale intraaxonală, prin spaţiile perineurale, printre fibre sau pe calea limfaticelor asociate cu nervii. Tetanospasmina dezinhibă arcul reflex spinal, reflexele excitatorii multiplicându-se necontrolat, ceea ce duce la spasmul tetanic tonic. Dezinhibiţia se datorează interferenţei cu eliberarea neurotransmiţătorilor (glicina şi acidul gama-aminobutiric), la nivelul fibrelor inhibitorii presinaptice. Imunitatea după boala naturală, practic, nu se instalează, nivelurile de antitoxină fiind mici şi incapabile să protejeze. Se cunosc şi cazuri repetate de tetanos în cursul vieţii aceluiaşi pacient. Studii seroepidemiologice, efectuate în unele regiuni subdezvoltate, au evidenţiat posibilitatea ca infecţiile asimptomatice şi colonizarea intestinală să inducă o anumită imunizare, fenomen lipsit de importanţă epidemiologică. Nivelul protector de antitoxină se situează la 0,01 U.I./ml, deşi s-au semnalat cazuri de tetanos şi la titruri de 0,16 U.I./ml.

Semne clinice de recunoaştere

Perioada de incubaţie este, în medie, de o săptămână, cu posibilitatea de a fi variabilă între 3 zile şi 3 săptămâni. Cazurile cu evoluţie fulminantă au o incubaţie scurtă, corelând cu gravitatea şi cu distanţa pe care o parcurge toxina de la plagă la sistemul nervos central (plăgi ale trunchiului, plăgi craniene).

Tetanosul poate evolua localizat, manifestat prin spasme dureroase locale ale musculaturii din apropierea plăgii tetanigene, cu o persistenţă de săptămâni şi chiar luni; nu este exclusă generalizarea. Cazurile generalizate reprezintă cam 80% din cazurile de tetanos declarat, cu trismus şi contractura muşchilor feţei, caracteristicul „râs sardonic". Hiperreflexia şi hipertonicitatea se manifestă la nivelul multiplelor grupuri musculare, tetanospasmul generalizat determinând opistotonusul. Spasmul glotic produce asfixie. Letalitatea la cazurile declarate variază între 10 şi 75%. *Tetanosul cefalic* apare ca urmare a unor plăgi tetanigene la nivelul extremităţii cefalice, după 1-2 zile de incubaţie, cu trismus şi paralizii în teritoriul nervilor oculomotor, patetic, facial, gloso-faringian, pneumogastric şi hipoglos; poate evolua către tetanosul generalizat. *Tetanosul nou-născutului* apare după

infecţia plăgii ombilicale, după 1-14-28 zile şi se manifestă prin trismus, dificultăţi la înghiţire, opistotonus, plâns continuu etc. Incidenţa tetanosului variază, în prezent, după datele OMS, cu valori mai mici de 1‰ născuţi vii (83 ţări); 1-5‰ (57 ţări) şi peste 5‰ (25 ţări). *Diagnosticul pozitiv* este clinic, cel diferenţial este al trismusului (amigdalite, abcese periamigdaliene, carii dentare, parotidite, disfuncţii temporomandibulare, alte cauze nervoase), dar şi al cazului de rabie, al intoxicaţiei cu stricnină, al hipocalcemiei şi chiar isteriei.

Procesul epidemiologic

Tetanosul constituie, la nivel mondial, o problemă de sănătate publică, deşi avem la îndemână instrumentul capabil să controleze boala, cel mai eficace vaccin. În 1973, se înregistrau în lume circa 1 milion de decese prin tetanos, din care în 60-90% se datorau tetanosului nou-născutului. Între 1990 şi 1999, numărul cazurilor de tetanos a variat între 64.389 şi, respectiv, 15.662. Comparativ, în cele 6 regiuni ale OMS-ului, cele mai multe cazuri (1990) s-au înregistrat în zona Asiei de Sud-Est (35.451), urmată de Africa (11.860) şi estul Mediteranei, cu 9.815. Tendinţa a fost descrescătoare, ajungându-se în 1999 la 177 cazuri în regiunea europeană, cu un maximum de 6.376 în Asia de Sud-Est. Imunizarea gravidelor şi a femeilor în perioada fertilă, cu acoperiri vaccinale care au crescut de la un an la altul, a avut (27%/1989; 45%/1993) o influenţă net pozitivă, numărul total de cazuri scăzând de la 25.293 (1990) la 10.490 (1999). Ca şi în cazul morbidităţii globale, cifrele cele mai mari s-au înregistrat în Asia de Sud-Est, Africa şi estul Mediteranei, respectiv 11.725, 7.029 şi 4.666 cazuri, cu aceeaşi tendinţă descrescătoare în 5 din cele 6 zone OMS (excepţie regiunea Pacificului de Vest – de la 628/1990 la 4.427/1999), tendinţă marcată doar de 3 cazuri în regiunea europeană şi 2.337 în estul Mediteranei. În perioada 1990-1999, acoperirea vaccinală (3 doze de DTPer) a înregistrat procente între 76 şi 83%. În Europa, numărul cazurilor de tetanos a scăzut de 4,8 ori în 1993 (708 cazuri raportate de 40 ţări) faţă de 3.424 cazuri în 1978; un număr mai mare (72,7% din total) au raportat Rusia, Turcia, Italia, Ucraina, Franţa, Polonia şi Spania. În România, cel mai mare număr de cazuri s-au raportat în anii '50, scăzând considerabil, după introducerea vaccinării (de la 5-6$^{0}/_{0000}$ la 0,1$^{0}/_{0000}$). Gravitatea exprimată prin rata fatalităţii nu s-a modificat (circa 40%).

În ceea ce priveşte *tetanosul neonatorum*, în Europa, numărul cazurilor a variat între 40 şi 78 (1985-1993), înregistrate în Albania, Israel, România, Polonia, Turcia şi Iugoslavia. În România, *tetanosul neonatorum*, în perioada 1985-1994, a înregistrat 1-3 cazuri anual, raportate de judeţele Dâmboviţa, Argeş, Ialomiţa, Ilfov, Bacău. În 1997, s-au înregistrat 15 cazuri pediatrice (0,07$^{0}/_{0000}$). Declinul constant al numărului cazurilor de tetanos, începând cu 1950, s-a datorat creşterii acoperirii vaccinale, măsurilor menite să asigure o asistenţă corespunzătoare la naştere, ceea ce a evidenţiat riscul de expunere la sporii de *Cl. tetani*.

Tetanosul se înregistrează numai prin contaminarea plăgilor cu spori, nefiind o boală contagioasă. Mici izbucniri epidemice s-au semnalat numai printre consumatorii de heroină. Distribuţia cazurilor de tetanos este universală, cu o frecvenţă mai mare în zonele ecuatoriale cu climă caldă şi sol fertil, cu multă umezeală. În zonele temperate, tetanosul apare îndeosebi în perioada caldă şi umedă, când are loc mai frecvent sporularea în sol. În ceea ce priveşte vârsta, tetanosul predomină la nou-născuţi, urmaţi de copii şi adulţii tineri. Cazurile apărute la bătrâni au ca explicaţie declinul titrurilor anticorpilor protectori. Incidenţa este mai mare la sexul masculin, urmare a expunerii mai frecvente, motivată ocupaţional. Când predominanţa apare în rândul femeilor, se poate explica prin faptul că bărbaţii se vaccinează în cursul stagiului militar. Tetanosul a fost mai frecvent semnalat la negrii şi hispanicii din SUA, din pricina acoperirii vaccinale mai reduse decât în rândul albilor, ca şi accesului mai dificil la serviciile medicale, îndeosebi al celor cu nivel socioeconomic precar. Profesiile care se expun riscului contaminării cu spori înregistrează mai multe cazuri (fermieri, grădinari etc.). Narcomanii care utilizează seringi nesterile, care amestecă frecvent heroina cu chinina, favorizând anaerobioza, sunt expuşi unui risc mai mare, ca şi pacienţii ce suferă intervenţii pe intestin, cei cu sepsis puerperal sau *post abortum*, uneori chiar şi cei ce sunt supuşi unor proceduri dentare invazive.

Vaccinoprevenţia. Este folosit formol-toxoidul, obţinut din cultivarea *Cl. tetani* toxigen, exotoxina fiind recoltată după cultivare în mediu lichid, filtrată, purificată şi detoxifiată timp de o lună la 37°C, prin tratare cu formol 40%. Conţinutul toxoidului în preparatul vaccinal este determinat prin biotestare pe şoarece sau cobai, comparativ cu un preparat standard, rezultatul fiind exprimat în unităţi internaţionale. O doză vaccinală conţine 40 U.I., în preparatul monovalent, sau 60 U.I., în preparatul trivalent DTPer. Folosirea reacţiei de floculare ca o metodă-„surogat" de determinare a eficienţei are dezavantajul că măsoară mai ales cantitatea de antigen. Ca toate vaccinurile cu antigene omorâte, răspunsul imun nu atinge nivelul protector şi nu persistă convenabil decât dacă imunizarea de bază (de regulă 3 administrări) este urmată de revaccinări. Chiar dacă intervalul dintre administrări nu este respectat, fiind mai lung, se continuă imunizarea, fără a se relua seria de la început, deoarece răspunsul imun este corespunzător şi chiar mai bun după intervale mai lungi între administrări. Doza vaccinală este de 0,5 ml, administrabilă numai intramuscular, vaccinul fiind adsorbit pe fosfat sau hidroxid de aluminiu (adjuvant). Conţine tiomersal ca prezervant. Vaccinul nu se congelează, păstrându-se la +2 până la +8°C, timp de 2 ani. Imunogenitatea vaccinului nu este influenţată de temperaturi de peste 37°C timp de 7 zile, reducerea eficienţei fiind influenţată de temperaturi mai ridicate (45°C sau mai mult).

În România se utilizează numai vaccinul adsorbit. Există diverse preparate disponibile: anatoxina antitetanos purificată şi adsorbită, bivaccinul diftero-tetanic (DT) utilizabil după vârsta de 3 ani şi până la 12-14 ani, vaccinul DT (diftero-tetanic), în care toxoidul difteric este redus la 1-5 unităţi floculante pe doză vaccinală, şi preparatul cel mai utilizat, trivalentul DTPer. În programul extins de vaccinare a sugarilor şi copiilor, după schema 2-4-6 luni, imunizarea de bază este urmată de două revaccinări după 6 şi 12 luni de la administrare.

Apariţia componentei *pertussis* acelular a permis utilizarea trivaccinului DTPer acelular, unde componenta tetanică este aceeaşi, calitativ şi cantitativ, ca în toate preparatele vaccinale ce o conţin şi care pot fi utilizate şi după vârsta de 3 ani. Renunţarea la

folosirea toxoidului neadsorbit (anatoxina tetanică nativă) s-a justificat prin reducerea numărului de administrări (3 în loc de 4 în imunizarea de bază; 2 în loc de 3 la gravide), precum şi prin inducerea unor titruri de anticorpi mai înalte şi mai persistente în cazul formoltoxoidului adsorbit; mai mult, în tratamentul plăgii tetanigene, când se administrează profilactic şi ser specific etero- sau omolog, în cazul toxoidului nativ, se produce interferenţă, răspunsul imun fiind influenţat negativ. În ceea ce priveşte reacţiile adverse, acestea sunt asemănătoare şi fără deosebiri între toxoidul nativ şi cel adsorbit. Răspunsul imun după administrarea toxoidului se măsoară cu testul standard de neutralizare a toxinei (o doză letală şoarece de toxină, pusă în contact cu diluţii din serul de testat, comparativ cu un ser de referinţă). Metoda detectează chiar 0,001 U.I./ml, dar din păcate este destul de costisitoare (timp, şoareci etc.) pentru a fi utilizată curent.

Se folosesc, în schimb, diverse metode serologice, precum reacţia de hemaglutinare pasivă (utilizează hematii de cocoş sau, mai bine, de curcan). RHAP măsoară anticorpii IgM şi IgG, preferenţial IgM; dacă se ţine cont că anticorpii IgG neutralizează mai bine tetanospasmina, titrurile detectate cu RHAP, după prima administrare de vaccin, este posibil să nu exprime corect antitoxina neutralizantă. Se mai utilizează imunofluorescenţa, difuzia în gel de agar, latex-aglutinarea, considerate mai puţin sensibile. Reacţia imunoenzimatică tip ELISA (mai ales varianta competiţiei antigenelor) este, de asemenea, curent utilizată (titru protector 0,15 U.I./ml). În general, toate testele utilizate sunt specifice (detectează IgM şi anticorpii cu aviditate mică); ceea ce variază este sensibilitatea, considerent pentru care rezultatul trebuie să se bazeze pe corelarea valorilor cu cele ale testului de neutralizare pe şoarece. Eficacitatea anatoxinei antitetanos nu a fost evaluată prin teste epidemiologice, cu excepţia acţiunii protectoare a toxoidului faţă de tetanosul neonatal; evaluarea efectuată în Columbia a atestat, după vaccinarea cu 2 sau 3 doze a gravidelor, absenţa cazurilor la lotul vaccinat faţă de 78‰ cazuri la gravidele nevaccinate (media titrurilor protectoare 0,1 U.I./ml). Eficacitatea formol-toxoidului a fost demonstrată prin scăderea indicatorilor de morbiditate, mortalitate. Exemplul grăitor este reprezentat de apariţia, în armata SUA, a numai 12 cazuri de tetanos printre 2,7 milioane răniţi în cel de al doilea Război Mondial, însemnând $0,44^{0}/_{0000}$ faţă de $13,1^{0}/_{0000}$ în primul Război Mondial; din cele 12 cazuri de tetanos, numai 4 fuseseră complet vaccinate. Dovezile aduse de cercetările epidemiologice au impus introducerea imunizării obligatorii, în toate ţările lumii, după scheme asemănătoare (2-4-6, 12 luni şi 18-24 luni cu DTPer) la 7 şi 14 ani, şi cu dT sau ATPA şi la orice vârstă, după vârsta de 14 ani în România.

Formol-toxoidul antitetanos se dovedeşte suficient de inductor de protecţie după ultima administrare, dacă se administrează după schema accelerată (2, 3, 4 luni de vârstă); intervalele de 2 luni dintre inoculări se soldează cu un răspuns specific mai bun. Durata protecţiei imune se apreciază la aproximativ 10 ani, răspunsul anamnestic, în caz de risc, după o sigură inoculare de ATPA, fiind protector. Revaccinarea cu DT, la fiecare 10 ani, a fost argumentată prin faptul că seronegativitatea creşte cu vârsta; sub 50 ani, receptivitatea este mai mică; revaccinarea are avantajul că scade ponderea populaţiei receptive; revaccinarea efectuată la fiecare 10 ani previne de patru ori mai multe cazuri decât cea unică la 65 ani. *Reacţiile adverse* ale vaccinării sunt de regulă locale, fiind influenţate de numărul dozelor administrate anterior, prezenţa şi cantitatea adjuvantului pe doză, calea de inoculare, prezenţa în vaccin a unor alte antigene nespecifice. Se poate semnala o induraţie uşor dureroasă la locul inoculării (între 0 şi 95%), eritem şi edem în 25-30% din cazuri, cu 2% tumefiere locală. Adjuvantul poate fi incriminat, cel puţin teoretic, deoarece poate activa complementul şi stimula macrofagele, determinând o reacţie inflamatorie locală. Administrarea subcutană a vaccinului adsorbit poate induce un abces steril, la fel şi administrarea cu jet-injectorul (urme la străbaterea jetului, prin ţesutul subcutan). Reacţiile locale corelează, de asemenea, cu nivelul titrului de anticorpi antitoxici ai subiectului, fiind explicate prin constituirea complexelor antigen-anticorpi (reacţia Arthus, tipul II de hipersensibilitate). Rareori s-au corelat reacţiile adverse cu prezenţa prezervantului (tiomersal). Au mai fost înregistrate uneori şi limfadenopatia, febra (0,5-7%), până la 39°C; boala „serului" (hipersensibilitate de tip III) rareori asociată cu formol-toxoidul antitetanos; în 0,5-1/100.000 doze administrate, pot să apară neuropatii ale plexului brahial, iar în 0,4 cazuri la 1 milion de doze, sindromul Guillain-Barré. Studiile epidemiologice au evidenţiat însă o frecvenţă a sindromului Guillain-Barré asemănătoare şi în populaţia generală. Hipersensibilitatea de tip I (şocul anafilactic), ca şi laringospasmul au fost descrise doar în $1,6^{0}/_{0000}$ cazuri la 100.000 doze DT administrate; orice suspiciune rezultată din anamneză va impune desensibilizarea obligatorie. Formol-toxoidul este administrat simultan în preparate bi-, tri-, tetra- şi pentavalente (antigen difteric, *pertussis* corpuscular sau *pertussis* acelular, polioinactivat, hepatitic B), dar şi concomitent, în două locuri diferite, cu vaccinurile virale vii atenuate (antirujeolă, rubeolă, parotidita, poliomielita), fără interferenţe antigenice care ar diminua, eventual, răspunsul imun. Există puţine şanse ca actualul preparat formol-toxoid să fie înlocuit, deşi cercetarea propune utilizarea unor vectori vii (*Salmonella*, *lactobacilul*) care conţin şi gena C, toxigenă a *Cl. tetani*, cu administrare *per os*, şi utilizarea unui vaccin microincapsulat sau cu doze mari de antigen, pentru a reduce numărul de inoculări.

Prevenţie şi control

Prevenţia presupune şi toaleta plăgii cu risc tetanigen, îndepărtarea corpilor străini, a ţesuturilor devitalizate, debridare, drenaj, irigare, precum şi (în funcţie de imunizarea anterioară) administrarea de DT şi de ser antitetanos. Administrarea în locuri separate a serului eterolog sau omolog specific şi a vaccinului nu influenţează răspunsul secundar.

Strategia de control al tetanosului se bazează pe asigurarea unei acoperiri vaccinale de aproape 100%, cu revaccinări prezente din 10 în 10 ani şi cu o atitudine corectă faţă de plaga tetanigenă. OMS a recomandat tuturor ţărilor lumii eliminarea tetanosului neonatal prin imunizarea femeilor în perioada fertilă şi a gravidelor în ultimul trimestru de sarcină. Dacă în 1980 pe glob doar 4% dintre gravide erau imunizate, în 1988 se ajunsese la 20%, cu 6,5 cazuri de tetanos neonatal la mia de nou-născuţi (787.000 decese de tetanos neonatal). În 1993, OMS fixa ca obiectiv scăderea anuală, cu 1%, a

cazurilor de tetanos neonatal, în fiecare district administrativ al globului. Pe lângă toate aceste măsuri, se impun continuarea supravegherii epidemiologice a zonelor cu risc mare şi asigurarea unei asistenţe corespunzătoare la naştere, care completează strategia („asistenţă curată" a naşterii şi utilizarea de antiseptice şi antibiotice topice, pentru plaga ombilicală). Rezultatele seroepidemiologice orientează şi susţin măsurile de acoperire vaccinală. Anamneza vaccinărilor cumulative ale gravidei corelează cu protecţia nou-născutului. Protecţia imună pune la adăpost şi gravidele (tetanos *post partum*), iar la femeile cu avorturi provocate reduce incidenţa tetanosului matern care este anual de 27% *post abortum* şi 67% *post partum* şi care, în prezent, atinge în fiecare an valori de 15.000-30.000 cazuri. Cu toate progresele înregistrate în ţările care au aplicat recomandările OMS, în 1997 se mai înregistrau pe glob 255.000 decese prin *tetanos neonatorum*. În ţările în curs de dezvoltare care produc anatoxina antitetanos, o evaluare OMS a constatat că până la 20% din loturile testate se situau sub eficienţa recomandată, ceea ce subliniază necesitatea acoperirii vaccinale cu produse având o imunogenitate optimă.

Bibliografie

1. Bălan A., Beldescu N.: *Evoluţia principalelor boli transmisibile în anul 1994*; I.I.S.P. – Bucureşti.
2. Bittner J.: Grupul bacteriilor anaerobe patogene. În: *Bacteriologie Medicală*; Sub red. V. Bîlbîie şi N. Poszgi, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 540-577.
3. Dittman S.: Immunolobiological preparations. În: *Meyler's Side Effect of Drugs*, ediţia a XI-a, M.N.G. Dukes, Ed., Elsevier Science Publicshers D.W., 1988, 668-692.
4. Dittman S.: Side effects and adverse events following immunization; *Fourth Meeting of the European advisory on Expanded Programme on Immunization*, WHO, Paris.
5. Ivan A., Azoicăi D.: Vaccinarea antitetanos. În: *Vaccinologie*; Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 97-103.
6. Macovei A.: Identificarea bacteriilor anaerobe. În: *Tratat de Microbiologie clinică*; sub red. D. Buiuc şi M. Neguţ, Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 876-903.
7. Sutter W., Roland W.A., Orenstein S., Wassilak G.F.: Tetanus. În: *Bacterial Infections of Humans*; Alfred S.E., Philip S.B. (coord.), ediţia a III-a, 1998, Plenum Publishing Corporation, 741-757.
8. Wassilak G.F., Steven W.A.O., Sutter R.W.: Tetanus toxoid. În: *Vaccines*; Plotkin S., Orenstein W. (coord.), ediţia a III-a, 1999, 441-474.
9. WHO: *Vaccine preventable diseases monitoring system*; *Global summary*, *WHO*, Geneva, 2000.
10. *** *Clostridium* the spore – bearing anaerobes: *Cl. tetani*; Systematic Bacteriology. În: *Microbiology and Microbial Infections*; Topley and Wilson (coord.), vol. II, Ed. Arnold, Londra, 1998, 756–758.
11. * * * Progress toward the global elimination of neonatal tetanus 1989-1993; *MMWR*, 1994, 43, 48, 886-894.
12. * * * General recommendations on immunization of the Advisory Committee on immunization practice; *MMWR*, 1994, 43(RR-1), 20-22.
13. * * * Tetanus surveillance 1991-1994; *MMWR*, 1997, 46, 90-92.
14. * * * Tetanus among injecting drug users – California, 1997; *MMWR*, 1998, 47, 9, 149-151.

Botulismul

Constantin Ciufecu

Date generale

Botulismul este o boală neuroparalitică determinată neurotoxic, produsă de *Clostridium botulinum*. Rară ca frecvenţă, gravă însă prin letalitatea care poate ajunge la 30%, botulismul a fost semnalat, pentru prima dată, în Germania, în secolul al XVII-lea, de J. Kerner, apoi de Van Ermengen, care a asociat-o cu consumul cârnaţilor. Botulismul, considerat o toxiinfecţie alimentară, reprezintă o urgenţă medicală şi o problemă de sănătate publică, dată fiind răspândirea mare a agentului patogen. Germenele a fost izolat în 1897, dintr-o şuncă preparată domestic, din fasole albă conservată în casă şi din splina unei victime, postulatele lui Koch fiind respectate prin inducerea bolii la şoarecele inoculat cu tulpina izolată. În 1919 s-a dovedit existenţa neurotoxinei A şi B, diferită antigenic (absenţa neutralizării încrucişate), urmată de punerea în evidenţă a neurotoxinei C, D, E şi F. În 1970 s-a izolat, din sol, tipul G şi s-a demonstrat prezenţa la o aceeaşi tulpină a două neurotoxine (A + B; A + E şi B + F). În 1985 s-a evidenţiat producerea neurotoxinei F de către *Clostridium baratii*, iar a tipului E de către unele tulpini de *Clostridium butyricum*.

Agentul etiologic

Clostridium botulinum, reprezentant al familiei *Bacillaceae*, genul *Clostridium*, este un bacil Gram pozitiv, cu dimensiuni care variază între 0,5-2 şi 1,6-22 milimicroni, în funcţie de tipul antigenic; cu dimensiuni mari în cazul tipului G şi mai mici, în cazul tipului B şi F, anaerob, necapsulat, mobil şi sporulat subterminal, cu un spor oval. Avem de-a face mai degrabă cu un grup de microorganisme deosebite morfocultural, caracteristicile comune fiind cele ale apartenenţei la genul *Clostridium* şi la toxigenitate; toxinele, deşi diferite antigenic, au aceeaşi acţiune biologică şi se dezvoltă optim la 25-26°C.

Toxinogeneza este favorizată de atmosfera de CO_2, fiind inhibată de esterii cu lanț lung ai acidului para-hidroxibenzoic, de substanțele antioxidante și de acidul galic. Caracteristicile biochimice variază, de la tip la tip, toate producând însă SH_2 și indol. *Cl. botulinum* a fost clasificat în 4 grupuri, după caracterele fenotipice care permit tipajul: I – proteolitic (tipul A și unele tulpini B și F); II – nonproteolitic (tipul E și unele tulpini B și E); III – cuprinde tipurile C și D, slab sau deloc proteolitice; IV – cuprinde tipul G, slab proteolitic (numit și *Cl. argentiniensae*). Clasificarea tulpinilor de *Cl. botulinum* în cele 4 grupuri are la bază reacțiile serologice încrucișate ale antigenelor somatice și rezultatele studiilor de omologie a ADN-urilor. S-au semnalat cazuri de botulism determinate și de specia *Clostridium baratii*, care produce o toxină de tip F, și de specia *Clostridium butyricum*. *Clostridium botulinum* tipul C și D sunt lizogene, toxicitatea fiind asociată cu prezența fagului care poartă informația; debarasarea și apoi reinfectarea (relizogenizarea) cu respectivii fagi se soldează cu mutante atoxigene, respectiv toxigene. În cazul tipurilor A, B, E și F nu s-au pus în evidență fagi lizogeni. Toxina este eliberată numai după liza celulei, enzimele litice fiind localizate în peretele bacterian, iar bacteriolizinele având specificitate de grup.

Printre factorii care guvernează dezvoltarea germenului în alimente sunt: temperatura, pH-ul, potențialul redox, prezența conservanților, a microflorei și a apei; acești factori sunt în permanentă interrelație; astfel, scăderea pH-ului și creșterea concentrației de sare cresc valoarea minimă a temperaturii la care sporii pot germina și începe multiplicarea. Temperatura minimă, convenabilă multiplicării, variază de la 10°C la chiar +3°C în cazul grupei II. Există variații de la tulpină la tulpină, dezvoltarea fiind încetinită mult la 45-50°C pentru grupa I, la 40-45°C pentru II și la 40-42°C pentru III. Aciditatea restrânge dezvoltarea germenului în alimente, în fructele/legumele acide, acidifierea celor cu pH mai mare cu acid citric sau acetic fiind o metodă de prevenție; pH-ul minim se situează în jurul valorii de 4,5-4,8. Conservele preparate în casă au în general un pH acid, și deci protector, cu condiția absenței levurilor și mucegaiurilor (*Penicillium*, *Aspergillus* etc.) a căror multiplicare ridică valoarea pH-ului și explică prezența toxinei mai ales în straturile superioare ale recipientului, sub stratul coloniilor de mucegai. De notat însă că toxina este rezistentă la pH-uri între 2,7 și 10,2, fiind inactivată la valori mai mici sau mai mari. Utilizarea nitritului ca agent bacteriostatic nu inhibă germinarea sporilor, ci numai înmulțirea bacilului; formele vegetative sunt inactivate la un pH de 5,5. Nitritul nu inhibă dezvoltarea germenului în preparatele de origine animală care conțin fier în cantități mari (miocard, ficat), deoarece oxidul de azot se combină cu fierul, dând naștere unui compus utilizat de clostridii la transportul de electroni. Microflora prezentă, multiplicându-se, alterează proprietățile organoleptice, ceea ce scoate din uz alimentele. Există specii bacteriene (lactobacili, streptobacili lactici) care inhibă dezvoltarea, prin acidifiere sau prin producerea unor metaboliți ca bacitracina și nisina cu acțiune antibacteriană, utilizată și ca aditivi (în brânzeturi se utilizează nisina). Afumarea nu inhibă, imersarea cărnurilor și peștilor în forma lichidă fiind însă eficace. Ascorbații, isoascorbații, polifosfații (antioxidanți, stabilizatori de culoare, supresori ai nitrosaminelor, blocanți ai cationilor și inhibanți ai diviziunii, ca în cazul polifosfaților), aditivi frecvent utilizați (semiconserve), pot avea activitate antimicrobiană în anumite condiții. Condimentele curent utilizate (piperul, ceapa, usturoiul, nucșoara) au o oarecare activitate antibacteriană, fiind însă și vehicule pentru spori. Una dintre cele mai importante substanțe utilizate pentru a preveni botulismul este clorura de sodiu; prezența apei contribuie și ea. Eficacitatea sării de bucătărie crește în funcție de concentrație, 10% în cazul tulpinilor proteolitice și 5% în cazul celor neproteolitice, la valori ale activității apei (Aw) de 0,94, respectiv 0,97. Un singur procent de NaCl în plus scade valoarea Aw cu 0,006. Activitatea apei prezente în aliment are o remarcabilă influență asupra rezistenței la căldură (descrește rezistența, în funcție de creșterea concentrației de apă, cu 10%). Valoarea inhibitorie a clorurii de sodiu depinde de prezența grăsimilor, zaharurilor, acizilor organici, amidonului. Rezistența la căldură a sporilor de *Clostridium botulinum* variază cu temperatura la care sunt expuși sporii. Abilitatea germenului de a determina toxiinfecții alimentare corelează cu rezistența sporilor la temperaturile la care sunt prelucrate/tratate alimentele. Rezistența sporilor variază de la tip la tip și de la tulpină la tulpină. Majoritatea formelor vegetative nu rezistă la 80°C, sporii însă necesită cel puțin 100°C. Ca un corolar firesc, ori de câte ori stabilim temperatura de sterilizare a unui preparat alimentar trebuie avută în vedere valoarea acesteia care distruge toți sporii, valoarea F, ca unitate de măsură reprezentând numărul de minute necesare pentru a distruge întreaga încărcătură bacteriană la temperatura standard de 121,1°C; se cer în același timp încălzirea instantanee a suspensiei și răcirea imediată la o temperatură subletală. Trebuie asigurată valoarea F, care distruge atât formele vegetative, cât și sporii, în cazul produselor alimentare. Termorezistența sporilor poate fi în diferită funcție de tulpină, de tip, de prezența zahărului în cantități mari, de ionii de fier, calciu și magneziu bivalenți, de prezența unor grăsimi și proteine. Sunt spori care supraviețuiesc la + 4°C, ceea ce impune atenție în cazul tulpinilor neproteolitice și al alimentelor pasteurizate și refrigerate. Sporii sunt sensibili la radiațiile ionizante, fiind omorâți la valori D, de 0,125 → 0,309 M rad, în funcție de tip.

Structură antigenică. Patogeneză. Clostridium botulinum acționează numai prin toxina elaborată; nu este invaziv, se multiplică în aliment, ca și în plăgi contaminate, intestinul sugarilor și al adulților, elaborând toxina, care pătrunde în circulație. Toxinogeneza are loc într-un mediu nutritiv, la 25-30°C; apare după a cincea zi de cultivare în mediu lichid, cu un maximum în ziua 11-13 de cultivare. Toxinele sunt denumite, ca și germenele care le produce, cu majusculele alfabetului. În eventualitatea producerii de un anumit tip și a unei toxine aparținând altuia (AB; AF; BA; BF), cea de a doua toxină, minoră, este produsă în cantități mici (10-20%). Toxinele botulinice sunt proteine complexe cu greutăți moleculare între 150 și 900 kilodaltoni (patru constante de sedimentare: 7; 12; 16 și 19S); sunt agregate alcătuite din toxina 7S și un component atoxic cu greutăți diferite formând complexele toxice (toxina progenă), toxina S fiind toxina derivată sau neurotoxina. Neurotoxinele botulinice sunt sintetizate ca un peptid care este clivat proteolitic, în molecula biologic activă, constituită la rândul ei dintr-un lanț ușor (*Light*) și altul greu (*Heavy*); separate, lanțurile devin inactive; reunite,

redevin toxice. Sub acțiunea enzimelor proteolitice are loc conversia formei cu un lanț într-o formă cu două lanțuri, ceea ce se traduce prin activarea toxinei și creșterea activității biologice de câteva ori. Toxina botulinică este considerată cea mai toxică dintre toxinele bacteriene. Doza letală minimă pentru om este de 1 mcg, apreciată după cantitatea de toxină prezentă în aliment și cantitatea de aliment ingerat. Este mult mai toxică pe cale parenterală (experimental) decât *per os*. Dintre animale, erbivorele fac botulism; în schimb, carnivorele, batracienii, peștii și păsările prezintă rezistență. Toxina este distrusă în 15 minute de către oxidanți (iod, clor, ozon, permanganat de potasiu) în concentrațiile utilizate la tratarea apei potabile; este inactivată la 80°C în 5-60 minute. Există diferențe de termoinactivare între tipuri. Se consideră sigură inactivarea la 85°C. Congelarea nu inactivează toxina.

Toxina, ingerată o dată cu alimentul care o conține, trece în circulație pe cale limfatică și sangvină. Absorbția se face mai ales în prima jumătate a intestinului subțire; rezistă în stare activă în colon (săptămâni), ceea ce poate explica și diferențele de incubație. Într-o primă fază, după pătrunderea în circulație, toxina interacționează cu receptorii specifici de pe membrana presinaptică, fază în care antitoxina o mai poate neutraliza. În faza următoare se produce internalizarea, toxina fiind translocată în plasmolemă prin endocitoză, fiind la adăpost de acțiunea antitoxinei. În ultima fază se produce blocajul eliberării transmițătorului, joncțiunile neuromusculare devenind nefuncționale; treptat, se instalează parezele și paraliziile. Toxina blochează deci transmiterea influxului în fibrele nervoase colinergice, prin împiedicarea eliberării acetilcholinei din vezicule, prin anularea exocitozei. Legarea toxinei este ireversibilă; vindecarea funcțională, când survine, se datorează regenerării fibrilelor neuronale, ceea ce explică oboseala musculară din convalescență (chiar luni de zile) și, uneori, vindecarea funcțională incompletă. Toxina afectează numai sinapsele periferice și nu afectează sistemul nervos central. Numai nervii cranieni motori (voluntari sau autonomi) par a fi afectați de toxină, unii fiind mai sensibili (paralizia pupilară). Doza letală este inferioară celei imunogene, ceea ce explică și absența anticorpilor după boală. Nu s-a studiat eventuala apariție a acestora în cazul unor stimuli antigenici prelungiți (botulismul sugarilor și al plăgilor).

Semne clinice de recunoaștere

Indiferent de forma botulismului la om (toxiinfecție alimentară, botulismul infantil, al plăgilor sau al copiilor și adulților în al căror intestin s-a colonizat germenele), manifestările clinice precoce sunt uscăciunea mucoasei bucale și tulburările de acomodare, diplopia. În cazurile cu evoluție benignă, simptomele de mai sus se amendează, vindecarea survenind fără complicații. În alte cazuri, simptomatologiei descrise i se adaugă oboseala accentuată, disfonia, disartria, atonia mușchilor periferici și, în cazurile severe, și cea a mușchilor respiratori, care necesită săptămâni de ventilație respiratorie mecanică. În unele cazuri, coincidental, pot apărea fenomene digestive (grețuri, vărsături, diaree) datorate florei de asociație și alterării alimentului. *Letalitatea* se ridică la 5-10% în cazul sugarilor. Ceea ce atrage atenția este apariția bruscă a dificultăților de supt, a plânsului, a slăbiciunii musculare periferice, a dificultăților de respirație. Constipația este prezentă, uneori înaintea altor simptome. Semnele neurologice sunt constituite din paralizii oculare, pupile dilatate, reflexe tendinoase reduse, ștergerea expresiei faciale; durata bolii este 2-150 zile, iar letalitatea de 2%. Botulismul de origine alimentară este determinat, aproape în totalitate, de grupa I și II, tipurile A, B și E fiind cele mai active. Tipurile F și G au o acțiune intermediară, iar C și D sunt cele mai puțin active, fiind în schimb cele care determină botulismul natural la animale. *Incubația* este de la câteva ore la 8 zile, cu o medie de 3,4 zile. În botulismul infantil, *incubația* variază între 3 și 30 zile. Poate apărea între vârsta de o lună și 11 luni. Botulismul plăgilor este foarte rar, ca și cel al colonizării intestinului adulților cu *Cl. botulinum*, fiind favorizat de disbacterioze și de tratamente prelungite cu antibiotice cu spectru larg, *per os* (dovezile fiind reprezentate de izolarea germenului din intestin, prezența toxinei în sânge și absența toxinei din alimentele suspectate).

Procesul epidemiologic

Botulismul apare, mai frecvent, în emisfera nordică, deasupra latitudinii tropicale, în cea sudică semnalându-se cazuri în Argentina și Australia. În general, cazurile cele mai frecvente sunt cele sporadice, comparativ cu focarele epidemice. În România, cazurile raportate sunt îndeosebi sporadice și foarte rare, uneori chiar absente de-a lungul unui an. Germenele este un microb teluric, ubicvitar pe glob, mai frecvent în unele zone geografice, prezent în sol și în mediile acvatice. Solurile, mediile acvatice în care germenele este nu numai prezent, ci și în concentrații mari (sute de spori/kg sol) corelează cu o morbiditate mare a zonei. Animalele au un rol important în răspândirea sporilor prin eliminarea conținutului intestinal.

Din investigațiile efectuate, care nu au acoperit toate zonele geografice ale globului, reies următoarele: în sedimentele acvatice (ape dulci sau costale), prezența sporilor în probe a variat între 44 și 100% (Suedia, Marile Lacuri, SUA, Danemarca); în soluri, aceasta este de 29% (SUA) și 59% (Suedia), din probe; în unele soluri, prezența a fost de numai 1,7% (Japonia) sau 0% (Insulele Feroe); cu cât mediul acvatic este mai contaminat (Brazilia, la sud de paralela 24 sud; Oregon, SUA), cu atât fauna acvatică este mai contaminată; preparatele din pește, conservat prin sărare, afumare, conțin spori în proporție de 8-10%; în carnea crudă, prezența sporilor este redusă (0,04% SUA) sau mare (4% în Marea Britanie); în mediul acvatic, tipul E este cel mai frecvent întâlnit. În ceea ce privește toxiinfecția alimentară, prezența tulpinilor patogene, implicarea alimentelor și chiar simptomatologia variază în limite largi. Astfel, în Europa, tipul B este transmis predominant prin șunca, cârnații pregătiți și conservați în gospodării; boala are o evoluție benignă; în Canada și Japonia predomină tipul E, cu transmitere prin fauna apelor marine, sau conservele preparate în gospodărie; în China, tipurile A și B sunt vehiculate mai ales de laptele fermentat.

Focarele epidemice sunt, în mod obișnuit, familiale sau de grup, când se găsesc mai mulți consumatori ai aceluiași aliment. În ultimii ani au fost semnalate focare mai mari, urmare a consumului de preparate semiindustriale, realizate prin procedee culinare obișnuite, ca

de exemplu: salată de cartofi, cartofi copţi în folie metalică, sote de ceapă, ostropel cu carne de vacă, plăcinte la oală, usturoi tocat. Soteul de ceapă, cu unt topit, insuficient tratat termic, poate permite dezvoltarea sporilor şi dezvoltarea formelor vegetative toxigene. Aceste mâncăruri se consumă fără a fi foarte bine reîncălzite. Din 1976, s-a constatat apariţia de focare epidemice după ingerarea de mâncăruri preparate în bucătăriile unor restaurante. În SUA, între 1976 şi 1994, s-au înregistrat 3 focare, care însă au reprezentat 32% din totalul cazurilor înregistrate (epidemii extensive cu mari pierderi economice). Morbiditatea maximă se înregistrează la adulţii între 30 şi 60 ani, ei folosind probabil mai frecvent în alimentaţie conservele preparate în gospodărie. Nu s-au semnalat deosebiri în relaţie cu sexul, rasa sau profesia. Toxiinfecţiile pot apărea oricând şi oriunde există condiţiile cunoscute.

Botulismul infantil a fost recunoscut în 1976, existând probabil şi mai înainte. Pe măsură ce a fost diagnosticat, au apărut cazuri nu numai în SUA, unde reprezenta cea mai frecventă formă de botulism, ci şi în Europa de Vest, de Nord şi Centrală, Australia, Argentina, Canada. S-au identificat, în SUA, tipul A (47%) şi B (53%), precum şi tipul F (*Cl. baratii*), iar în Italia, tipul F (*Cl. Butyricum*). Morbiditatea în SUA se situa la 1,9 la suta de mii de nou-născuţi, localizarea cutanată ajungând la $6{,}3^0/_{0000}$. Se înregistrează mai multe cazuri în cea de a doua lună de viaţă. Botulismul plăgilor este mult mai rar; s-au înregistrat câteva zeci de cazuri, recunoscute, în SUA, din 1943 până în 1994, determinate de tipurile A şi B, după plăgi în regiuni slab vascularizate, mai frecvent la bărbaţi, cu o medie de vârstă de 21 ani; plăgile, de regulă infectate, pot apărea şi la drogaţi. Botulismul, prin colonizare intestinală, are o frecvenţă mai mare la adulţi. Diagnosticul acestor cazuri raportate „cu sursă necunoscută” s-a bazat pe prezenţa îndelungată în scaun a toxinei şi a sporilor. Ca factori de risc au fost identificaţi cei care determină disbacterioza, leziunile inflamatorii cronice ale intestinului, tratamentele prelungite cu antibiotice cu spectru larg; toţi aceştia pot facilita colonizarea intestinului.

Moduri şi căi de transmitere. Transmiterea are loc, preponderent, prin alimentul contaminat, în care toxina este prezentă. În peste 95% din cazuri, alimentele implicate sunt produse în gospodărie, pe când alimentelor produse industrial şi comercializabile le revin numai 5%. Fierberea nu omoară sporii, de aceea este de preferat gătitul cu dispozitive sub presiune. Toxina este distrusă la 80°C în 10 minute, dar nu întotdeauna alimentele preparate şi conservate în gospodărie îndeplinesc această condiţie. Vegetalele cu pH neutru (sparanghel, fasolea verde, ardeii, ciupercile) sunt deseori contaminate cu spori de *Cl. batulinum*. În perioada 1899-1994, în SUA, s-au înregistrat 1.500 cazuri, iar numărul alimentelor neidentificate ca vehicul a scăzut de la 65 la 16%; cele identificate ajung de la 35 la 84-97%. Vegetalele au fost răspunzătoare în 45-64%, fauna acvatică în 15-45%; fructele scad de la 15 până la 0%, condimentele de la 8,7 la 4,7%, cărnurile, laptele şi derivatele de la 7,5 la 3,7%. În cazul botulismului infantil, au fost incriminate mierea, siropurile vegetale, iar colonizarea plăgilor şi intestinului se corelează cu prezenţa sporilor în sol, praf, curenţi de aer, şantiere de construcţii, activităţi în natură etc. şi cu diverse alimente cu rol de cale de transmitere.

Diagnosticul clinic şi de laborator. Suspiciunea de toxiinfecţie cu exotoxina *Cl. batulinum* este evocată de simptomatologia cunoscută şi de anamneză. Diagnosticul diferenţial clinic trece în revistă mai ales polinevrita difterică, poliomielita (nivel bulbar), miastenia *gravis*, accidentele cerebrale, sindromul Guillain-Barré, de care însă botulismul se deosebeşte prin evoluţia descendentă a semnelor neurologice. Se consideră că botulismul este subdiagnosticat şi subraportat. Diagnosticul de laborator urmăreşte izolarea şi identificarea germenului şi detectarea toxinei în alimentul suspectat şi în probele patologice recoltate (vărsături, fecale, sânge, urină, ficat, intestin subţire şi gros la necropsie). Izolarea reuşeşte rar, germenii fiind autolizabili. Detectarea toxinei botulinice *in vivo* utilizează şoarecele de laborator, test sensibil şi specific. Testul pozitiv prezumtiv de termolabilitate presupune supravieţuirea şoriceilor inoculaţi cu supernatant termoinactivat, în timp ce martorii (supernatant netermoinactivat) mor, urmat de testul de seroneutralizare în care şoarecii protejaţi prin administrarea de ser antibotulinic (0,2-0,5 ml ser – 300 U.A.) pot confirma şi tipul. *In vitro*, detectarea se poate face prin electroimunodifuzie, imunoelectroforeză, latex- sau hemaglutinare pasivă inversă, radioimunometrie, reacţie imunoenzimatică, PCR, ribotipaj etc.

Prevenţie şi control

În realizarea prevenţiei prevalează *măsurile nespecifice*, care includ: educaţia populaţiei pentru sterilizarea corectă (cu repetare, trei zile la rând, prin fierbere) a conservelor preparate în gospodărie; conservele de leguminoase, murăturile cu straturi groase de mucegai se exclud din consum, ca şi conservele bombate şi mirositoare; excluderea mierii din alimentaţie până la vârsta de 1 an; respectarea tehnologiei de fabricaţie a alimentelor comercializate, de depozitare, transport şi distribuţie; conservele în cutii închise ermetic, cu aciditate peste 4,6 (carne, leguminoase, vinete); cele cu aciditate mare sub 4,6 se autoclavează sub presiune (121°C); semiconservele de carne (*luncheon meat*, şunca de spată sau de pulpă, cârnaţi în saramură) se tratează termic uşor şi se adaugă clorură de sodiu, nitriţi ascorbat, izoascorbat, polifosfaţi; produsele conservabile prin scăderea valorii pH-ului şi adăugarea de nitriţi (salamurile fermentate şi cele uscate), zahăr, sare, însămânţarea cu cultură starter, maturarea, afumarea, depozitarea în spaţii condiţionate; produsele perisabile conservate numai prin refrigerare (carne, peşte crud, carne fiartă vacumată, crabi pasteurizaţi), cărnurile fierte, vacumate, gata de servit, prezintă un risc mare, monitorizarea refrigerării fiind obligatorie. În unităţile de alimentaţie publică, toate alimentele gătite se servesc după fierbere şi se păstrează la 60°C până la servire. Se evită contactul direct sau indirect între alimentele crude şi cele gătite. Controlul trebuie organizat după sistemul HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point). Tratamentul cu caracter de urgenţă se realizează în serviciile de specialitate. Dezideratele prevenţiei botulismului se referă la lipsa unor mijloace de diagnostic sensibile şi specifice, rapide *in vitro*, comparabile cu testul de neutralizare pe şoarece; absenţa unui ser antitoxic omolog sau obţinerea de anticorpi antitoxici prin inginerie genetică şi insuficienta cunoaştere a factorilor de risc, a surselor şi

căilor de transmitere în botulismul infantil. *Prevenția specifică* are recomandări restrânse și se adresează doar lucrătorilor care manipulează toxina. Anatoxina, detoxifiată cu formol, s-a dovedit eficace.

Bibliografie

1. *** Outbreak of type E botulism associated with an uneviscerated salt – cured fish product, New Jersey – 1992; *MMWR*, 1992, 41, 29, 521-522.
2. *** Foodborne botulism associated with home-canned bamboo shoots – Thailand, 1998; *MMWR*, 1999, 48, 21, 437-439.
3. Angulo J., Fand M.E.: *Botulism in Bacterial Infections of Humans*; Alfred S. Evans and Philip Brachman (coord.), ediția a III-a, 1998, 139-153.
4. Angulo F.J., Getz J., Taylor J.P. *et al.*: A large outbreak of botulism: the hazardous baked potato; *J. Infect. Dis.*, 1998, 178, 1, 172-177.
5. Angulo F.J., Voetsch A.C., Vugia D. *et al.*: Determining the burden of human illness from food borne diseases. CDC's emerging infectious diseases program Food Borne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet); *Vet. Clin. N. Amer. Food Animal Practice*, 1998, 14, 1, 165-172.
6. Austin J., Blanchfield B., Ashton E. *et al.*: Botulism in Canada – summary for 1997; *CCDR*, 1999, 25, 14, 121-122.
7. Bârzoi D., Neica S., Neguț M.: *Toxiinfecțiile alimentare*; Ed. Diacon Coresi, București, 1999, 65-112.
8. Buiuc D.: Diagnosticul de laborator al toxiinfecțiilor alimentare. În: *Tratat de Microbiologie Clinică*; sub red.: D. Buiuc, M. Neguț, Ed. Medicală, București, 1999, 386-408.
9. Cherington M.: Clinical spectrum of botulism. Review; *Muscle & Nerve*, 1998, 21, 6, 701-710.
10. Elston H.R. *et al.*: Arm abscesses caused by *Clostridium botulinum*; *J. Clin. Microbiol.*, 1991, 29, 11, 26782679.
11. Glass K.A., Kaufman K.M., Smith A.L. *et al.*: Toxin production by *Clostridium botulinum* in pasteurized milk treated with carbon dioxide; *J. Food Protection*, 1999, 62, 8, 872-876.
12. Hielm S., Bjorkroth J., Hyytia E., Korkeala H.: Ribotyping as an identification tool for *Clostridium botulinum* strains causing human botulism; *Int. J. Food Microbiol.*, 1999, 47, 1/2, 121-131.
13. Hyytia E., Bjorkroth J., Hielm S., Korkeala H.: Characterisation of *Clostridium botulinum* groups I and II by randomly amplified polymorphic DNA analysis and repetitive element sequence-based PCR; *Int. J. Food Microbiol.*, 1999, 48, 3, 179-189.
14. Jensen T., Jacobsen D., Von der Lippe E. *et al.*: Clinical wound botulism in injecting drug addicts; *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening*, 1998, 118, 28, 4363-4365.
15. Kakinuma H., Maruyama H., Yahakawa K. *et al.*: Application of nested polymerase chain reaction for the rapid diagnosis of infant botulism type B; *Acta Paed. Jap.*, 1997, 39, 3, 346-348.
16. Korkeala H., Stehgel G., Hyytia E. *et al.*: Type E botulism associated with vacuum-packaged hot-smoked whitefish; *Int. J. Food Microbiol.*, 1998, 43, 1/2, 1-5.
17. Little C.L., de Louvois J.: The microbiological examination of butchery products and butchers premises in the United Kingdom; *J. App. Microbiol.*, 1998, 85, 1, 177-186.
18. Meng J., Doyle M.P.: Emerging issues in microbiological food safety. Review; *Annual Rev. Nutr.*, 1997, 17, 255-275.
19. Nestorescu N., Popovici M.: *Toxiinfecțiile alimentare*; Ed. Medicală, București, 1959.
20. Przybylska A.: Botulism in 1997; *Przeglad Epidemiologiczmy*, 1999, 53, 1/2, 115-120.
21. Schocken-Iturrino R.P., Carneiro M.C., Kato E. *et al.*: Study of the presence of the spores of *Clostridium botulinum* in honey in Brazil; *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 1999, 24, 3, 379–382.
22. Schechter R., Peterson B., McGee J., Idowu O., Bradley J.: *Clostridium difficile* colitis associated with infant botulism: near-fatal case analogous to Hirschprung's enterocolitis; *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 29, 2, 367-374.
23. Shapiro R.L., Hatheway C., Swerdlow D.L.: Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. Review; *Annals Intern. Med.*, 1998, 129, 3, 221-228.
24. Squarcione S., Prete A., Velluci L.: Botulism surveillance in Italy: 1992-1996; *European J. Epidemiol.*, 1999, 15, 10, 917-922.
25. Urdaneta-Carruyo E., Suranyi A., Milano M.: Infantile botulism: Clinical and laboratory observations of a rare neuroparalytic disease; *J. Paed. Child Health.*, 2000, 36, 2, 193-195.

Gangrena gazoasă şi alte infecţii cu anaerobi

Doina Azoicăi

Date generale

Infecţiile cauzate de agenţi patogeni anaerobi aparţinând multor familii şi genuri sunt semnalate în practica medicală cu o incidenţă ridicată, cele mai importante entităţi nosologice fiind: tetanosul, botulismul, gangrena gazoasă şi actinomicoza.

În urmă cu două decenii, incidenţa reală a infecţiilor cu bacterii anaerobe era mult mai mare decât aceea consemnată în practica obişnuită, deoarece cultivarea pe medii, în condiţii de anaerobioză, nu se practica în mod uzual. Prin introducerea examinării culturilor pe medii în anaerobioză, s-a obţinut o imagine mai exactă a rolului deţinut de aceste bacterii în patologia umană şi, astfel, în infecţiile postoperatorii ale plăgilor, proporţia identificării anaerobilor a crescut de la 5% la 33% (7, 35). Infecţiile cu anaerobi constituie un risc pentru bolnavii spitalizaţi în serviciile de chirurgie, traumatologie, obstetrică şi ginecologie, unde bacteriile anaerobe se pot asocia, în 90% din cazuri, în peritonite (abcese intraabdominale), 95% din abcesele apendiculare, 75% infecţiile tractului genital, 25% sinuzite, 90% pneumoniile de aspiraţie, 95% abcesele pulmonare, 85% abcesele cerebrale, 26-30% abcesele hepatice şi în 10-20% din infecţiile căilor biliare. În avortul septic, anaerobii Gram negativ au fost izolaţi în variate proporţii, între 29 şi 81% din cazuri, iar în bacteriemii, anaerobii sunt responsabili de 8-12% din îmbolnăviri.

Gangrena gazoasă a determinat complicaţii ale plăgilor de război, în aproximativ 5% din cazuri, în primul Război Mondial, în 1% în cel de al doilea şi, ca urmare a vaccinărilor şi revaccinărilor, numai 0,016% în timpul războiului din Vietnam. După o perioadă de scădere, la nivel mondial, incidenţa acestei boli a crescut, în ultimii 20 de ani, la 0,1-0,4 cazuri $^0/_{0000}$ locuitori ca urmare a frecvenţei traumatismelor rutiere, erorilor de prevenţie şi unor practici chirurgicale care realizează repararea în totalitate a leziunilor într-un singur timp operator. Cu toate progresele terapeutice înregistrate, prognosticul infecţiilor cu bacterii anaerobe şi în special al gangrenei gazoase rămâne sever. Letalitatea variază între 20 şi 50%, în funcţie de localizarea iniţială. Astfel, mortalitatea poate fi de 10-25% pentru mionecroza membrelor, dar poate depăşi 60% în localizările de la nivelul trunchiului. Interesul pentru toxiinfecţia alimentară cu *Clostridium perfringens* se datorează incidenţei crescute în unele zone, cum ar fi SUA, unde reprezintă a doua sau a treia cauză de toxiinfecţie alimentară.

Actinomicoza este o boală infecţioasă cronică, determinată de *Actinomyces israelii*, o bacterie anaerobă care se manifestă la om prin formaţiuni granulomatoase, cu tendinţa la abcedare şi fistulizare, localizate (mai ales în zona cervico-facială, plămân sau intestin), alteori generalizate. Această infecţie, rar semnalată la om, are un caracter sporadic pe tot globul. Orice grup de vârstă poate fi afectat, dar este mai frecventă între 15 şi 35 de ani şi îndeosebi la bărbaţi. *Actinomyces istraelii* are o largă răspândire, dovada fiind posibilitatea izolării în 30-48% în lichidul oral al persoanelor cu carii dentare şi 10% în secreţiile genitale feminine.

Se poate aprecia că infecţiile cu anaerobi constituie un pericol semnificativ pentru sănătatea populaţională, cu deosebire pentru grupurile cu risc socioeconomic şi medico-chirurgical (12, 28). Se consideră că începutul vieţii pe Pământ s-a produs în condiţii anaerobe şi că primele organisme vii care au apărut au fost germenii anaerobi, în atmosfera lipsită de oxigen a „Pământului originar" (95). Despre posibilităţile apariţiei vieţii în condiţii anaerobe a atras atenţia cel dintâi Pasteur, care a marcat începutul dezvoltării bacteriologiei anaerobe. A urmat apoi izolarea a numeroşi agenţi anaerobi: în 1877, *Clostridium septicum*, *Clostridium perfringens* (*Clostridium welchii*) şi *Clostridium histolyticum* etc. Spre deosebire de *flora anaerobă telurică*, Gram pozitiv, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, există o bogată *floră endogenă* de bacterii anaerobe Gram negativ şi nesporogene. Aceşti germeni îşi au habitatul normal în organismul uman (tubul digestiv, cavitatea bucală, tractul genital) şi, deşi nu sunt patogeni pentru om, pot dobândi asemenea caracteristici în anumite condiţii (perforaţii intestinale, genitale, plăgi ale mucoaselor, rezistenţă generală scăzută etc.). În 1877, Harz a descris abcese maxilare la bovine, provocate de un microorganism pe care l-a denumit *Actinomyces bovis*. În 1877, Israel descrie boala la om, prin identificarea unui *Actinomyces* aparţinând florei saprofite microbiene orofaringiene, care ulterior a fost denumit *Actinomyces israelii*. Specia *fragilis* a fost izolată, în 1898, de către Veillon şi Zuber din puroi apendicular şi numită *Bacillus fragilis*. Rist şi Guillemot au observat primul caz de septicemie cu *Bacillus fragilis* în 1902, iar în 1904, Guillemot, Halle şi Rist au studiat rolul său în reproducerea experimentală a pleureziei purulente, pentru ca, în 1918, Catellani şi Chalmers să-l denumească *Bacteroides fragilis*. În 1928, Prévot îl numeşte *Ristella*, iar în tratatul său *Biologia maladiilor determinate de anaerobi* menţionează „ristelozele". În 1964, Beereus *et al.* propun pentru această specie numele de *Eggerthella fragilis*. În 1988, Holdeman şi Moore înlocuiesc termenii de *Ristella* şi *Eggerthella* cu cei de *Bacteroides*. Taxonomia bacililor anaerobi Gram negativ este modificată în 1991, la iniţiativa lui Shan *et al.*, pe baza argumentelor de fiziologie şi ecologie microbiană, separându-se genul *Prevotella* de *Bacteroides*.

Agentul etiologic

Bacteriile aparţinând genului *Clostridium* sunt Gram pozitiv, *obligatoriu anaerobe*, formează spori şi sunt ubicvitare în natură. Există mai mult de 60 de specii recunoscute de clostridii, dintre care multe sunt considerate saprofite. Unele specii sunt patogene pentru om şi animale, în special în condiţiile de

scădere a potențialului oxido-reducător. Infecțiile produse de aceste microorganisme variază de la contaminarea locală a unei plăgi până la boala sistemică severă. Cele patru categorii de boli determinate de clostridii includ: afecțiuni intestinale, infecții supurative ale țesuturilor profunde, infecții ale pielii, ale țesuturilor moi și bacteriemie. În unele dintre aceste sindroame, toxinele dețin un rol important (11, 35). *Bacteriile anaerobe nesporulate* aparțin florei saprofite de la nivelul mucoaselor, la om și animale. Habitatul principal al acestor bacterii este reprezentat de cavitatea bucală, tractul gastrointestinal, tegumentele și tractul genital feminin (13).

Anaerobii reprezintă microorganismele comensale predominante ale florei orale. Concentrația relativă a bacteriilor anaerobe față de cele aerobe variază de la 1:1 la suprafața dintelui, până la 1000:1 în fisurile gingivale. Bacteriile anaerobe se găsesc în număr redus în intestinul normal până la nivelul ileonului distal. În colon, proporția anaerobilor, ca și numărul total al bacteriilor cresc semnificativ. În tractul genital feminin, există aproximativ 10 microorganisme pe ml de secreții, cu un raport al anaerobilor față de aerobi de aproximativ 10:1. Au fost identificate sute de specii de bacterii anaerobe care aparțin florei umane normale. Prezența a 500 de specii diferite în probele de materii fecale reflectă diversitatea florei anaerobe. Chiar în circumstanțele spectrului complex de bacterii care aparțin florei normale, infecțiile umane sunt produse mai frecvent de un număr relativ mic de specii. Infecțiile cu anaerobi apar în momentul întreruperii relației de echilibru între gazdă și bacterie. Orice parte a corpului este expusă la riscul de infecție cu aceste microorganisme atunci când barierele mucoase sau tegumentele sunt compromise de o intervenție chirurgicală, traumatism, tumoare, ischemie sau necroză, care reduc potențialele redox tisulare locale. Deoarece zonele care sunt colonizate cu anaerobi conțin mai multe specii de bacterii, întreruperea barierelor anatomice permite penetrarea acestora de către variate microorganisme, ducând la apariția infecțiilor mixte (specii de anaerobi, combinate cu microorganisme facultativ anaerobe sau microaerofile). Aceste infecții mixte apar la nivelul capului și gâtului (sinuzită cronică, otită medie cronică, angina Ludwig și abcesele parodontale). Infecțiile anaerobe cele mai frecvente ale sistemului nervos central sunt abcesele cerebrale și empiemul subdural. Anaerobii sunt responsabili pentru bolile pleuro-pulmonare de tipul pneumoniei de aspirație, pneumoniei necrozante, abceselor pulmonare și empiemului. Anaerobii au un rol important în producerea de infecții intraabdominale, cum sunt peritonita și abcesele hepatice. Aceste bacterii sunt frecvent izolate în infecțiile tractului genital feminin, cum sunt salpingita, peritonita pelvină, abcesul tubo-ovarian, abcesele vulvu-vaginale, avorturile septice și endometritele. Bacteriile anaerobe produc infecții ale pielii, țesuturilor moi și oaselor, precum și bacteriemie (29, 46). Speciile din genul *Actinomyces* au ca habitat cavitatea bucală, din a cărei floră microbiană saprofită fac parte, dezvoltarea lor fiind favorizată de afecțiuni buco-dentare (tartrul, placa dentară, șanțul gingival). Infecția cu *Actinomyces israelii* are caracter endogen, boala apărând în condiții de favorizare a patogenității acestei bacterii.

Tabelul I

Bacteriile anaerobe nesporulate ale microflorei normale a organismului

Caractere microscopice	Unități taxonomice	Habitat principal	Implicații patologice
Coci Gram pozitiv – așezați în grămezi;	*Peptococcus niger*	Vagin, ombilic	Ocazional asociat în supurații genitale și pelvine
– așezați în lanțuri	***Peptostreptococcus anaerobius***	Vagin, intestin, crevase gingivale	Abcese, bacteriemii, osteomielite
	P. asaccharolitycus	Căi genitale, piele	Abcese peritoneale, cutanate
	P. magnus	Căi uro-genitale	Abcese, mai ales subdiafragmatice
	P. micros	Crevase gingivale, căi genitale	Abcese, mai ales subdiafragmatice
	P. prevotii	Căi genitale	Asociat în supurații ale plăgilor
	P. productus	Colon	Probabil nepatogen
	P. tetradius	Vagin	Infecții vaginale
Coci Gram negativ	***Veillonella parvula*** .	Cavitatea orală, intestin la om și rozătoare	Accidental asociate colecțiilor alveolare, paradontopatii
		ibidem	Cangrenă și abcese pulmonare; infecții postoperatorii
	V. atypica	Căile aero-digestive	
	V. dispar	superioare la om, rar la rozătoare	
Bacili Gram pozitiv – filamentoși ramificați	*Actinomyces israelii*	Cavitatea orală, intestin, vagin	Actinomicoză
	Arachnia propionica	Cavitatea orală, ocazional vagin, conjunctivă	Actinomicoză
– cu capete bifurcate	*Actinomyces naeslundii*	Cavitatea orală	Actinomicoză
		Cavitatea orală	Nepatogene
	A.odontolyticus	Intestinul la om și animale	
	Bifidobacterium	Intestinul la om și animale	Asociat în abcese rectale, vaginale, supurații ale plăgilor
	Eubacterium limosum		

– difterimorfi	*Eubacterium alactolyticus*	Cavitatea orală	Asociat în pulpite, parodontite, celulite jugale, supuraţii pulmonare, infecţii postoperatorii
	Propionibacterium acnes	Abundent în ariile seboreice ale pielii la om; intestin	Asociat în acnee, abcese, supuraţii ale plăgilor, bacteriemii Asociat în acnee
	P. granulosum	Ariile seboreice ale pielii la om	Probabil nepatogen
	P. avidum	Arii umede ale pielii: narine, axilă, perineu; rar în arii cu sebum	
Bacili Gram negativ polimorfi	***– Bacteroides*** Grupul ***fragilis*** *B. fragilis* *B. vulgatum* *B. distasonis* *B. ovatus*	95-99% din flora colonului; ocazional apar în cavitatea orală şi vagin	Infecţii cu origine intestinală, infecţii postoperatorii în sfera digestivă şi uro-genitală, bacteriemii, endocardite
	– Prevotella *P. melaninogenica* *P. denticola* *P. disiens* *P. bivius*	În principal crevase gingivale; unele specii în vagin Vagin, ocazional cavitatea orală Proporţie redusă în flora colonului În principal crevase gingivale	Asociaţii în infecţii ale cavităţii orale şi vaginului
	– Porphyromonas *P. asacharolyticus* *P. gingivalis* *P. ureolyticus*		Asociaţi în infecţii ale vaginului Asociaţi în infecţii ale cavităţii orale Abcese, infecţii cu caracter necrotic, bacteriemii
	– Fusobacterium necrophorum	Cavităţile omului şi animalelor	Asociat în infecţii ale cavităţii orale, căilor respiratorii, ale plăgilor Ocazional asociaţi în abcese necrotice
	F. nucleatum	Cavitatea orală a omului	
	F. varium *F. mortiferum*	Colonul omului şi animalelor	

Tabelul II

Bacteriile anaerobe sporulate Gram pozitiv (după S.M. Finegold – 35)

Clostridium perfringens; C. ramosum; C. septicum; C. novyi
C. histolyticum
C. sporogenes
C. sordellii
C. bifermentans
C. clostridioforme
C. fallax
C. difficile
C. innocuum
C. botulinum
C. tetani

Clasificare. Până în prezent, se cunosc peste 600 de specii de germeni anaerobi împărţiţi în două clase: *anaerobi sporulaţi* (genul *Clostridium*, componenţii predominanţi ai florei telurice, dar prezenţi şi în organismul uman, producători de endotoxine cu patogenitate crescută) şi *anaerobi nesporulaţi* (numeroase genuri şi specii, componenţi ai florei endogene umane, cu patogenitate variată, deseori condiţionată) (Tabelul I) (65, 66, 87). Clostridiile sunt bacili Gram pozitiv, mobili, cu excepţia *Clostridium perfringens*. Dintre speciile cunoscute, cel puţin 30 au fost izolate la bolnavi. Caracteristic, clostridiile formează endospori subterminali (Tabelul II).

Principalele specii din genul *Clostridium* sunt: *C. perfringens*, cel mai frecvent implicat în infecţii invazive; *C. novyi* (*C. oedematiens*), *C. histolyticum*, specii predominant telurice, izolate în infecţii invazive; *C. tetani*, agentul etiologic al tetanosului; produce toxina tetanospasmina; *C. botulinum*, agentul etiologic al botulismului, generator al celei mai puternice toxine cunoscute; *C. difficile*, implicat în apariţia colitei asociate antibioticelor (15, 23).

Factori de patogenitate. Producerea infecţiilor cu anaerobi este direct dependentă de caracteristicile microorganismului, precum şi de ale gazdei. Astfel, factorii importanţi implicaţi în patogeneza infecţiilor cu anaerobi sunt: provenienţa anaerobilor din flora normală a organismului; distrugerea barierelor anatomice de apărare; deficienţe ale mecanismelor de apărare prin: anticorpi, sistem complement, leucocite polimorfonucleare, răspunsul imun mediat celular; scăderea potenţialului de oxido-reducere; mărimea inoculului; sinergismul cu alte microorganisme; elementele care cresc virulenţa microorganismului: aderenţă, invazie; toxine, enzime, constituenţii de suprafaţă (35).

Deşi au fost izolate specii de clostridii din plăgi traumatice, incidenţa infecţiilor severe produse de aceste microorganisme este redusă. Pentru dezvoltarea unei boli severe, este esenţială prezenţa necrozei tisulare şi a unui potenţial de oxido-reducere scăzut. *C. perfringens*, pentru dezvoltarea optimă, necesită 14 aminoacizi şi 6-7 factori de creştere adiţionali. Aceste substanţe nutritive nu sunt întâlnite în fluidele organismului uman, dar există în ţesuturile necrotice (72, 73). *Clostridium difficile* produce două toxine majore, denumite A şi B. *Toxina B* este o citotoxină prezentă în culturile de ţesuturi, metodă utilizată ca standard pentru diagnosticul diareei asociate antibioticelor. *Toxina A* este o enterotoxină cu rol probabil important în producerea diareei, dar nu există metode universale pentru măsurarea ei. Genele care codifică toxinele A şi B (tcdA, tcdB) aparţin unui locus de patogenitate (Pa loc) de 19,6 kb, care include şi genele tcdD, tcdE, tcdC. Acest locus este stabil la tulpinile de *C. difficile* toxigene (18). În producerea infecţiei este importantă capacitatea microorganismului de a adera, prin pili, la ţesuturile gazdei (86). Factorul de virulenţă cel mai bine studiat al bacteriilor anaerobe nesporulate este *capsula polizaharidică* a microorganismului de *B. fragilis*. Aceste polizaharide posedă proprietăţi biologice distincte, cum ar fi capacitatea de formare a abceselor, mai ales în infecţiile intraabdominale (85).

Sensibilitatea la antibiotice. Clostridiile sunt sensibile la penicilina G şi cloramfenicol. Frecvent, dar nu în mod general, acestea sunt sensibile, *in vitro*, la cefoxitin, carbenicilină, clindamicină, metronidazol, cefalosporine de generaţia a III-a şi vancomicină; 10 până la 45% dintre tulpini sunt rezistente la tetracicline, la aminoglicozide şi polimixină (1, 50). *C. difficile* este sensibil la vancomicină şi metronidazol. Tulpinile izolate clinic aparţinând speciilor non-*B. fragilis* de *Bacteroides, Porphyromonas* şi speciilor *Fusobacterium* au fost raportate ca producând beta-lactamază în proporţie de 50-60% (53, 74). Rezistenţa *B. fragilis* la amoxicilină a înregistrat o creştere progresivă după 1977. Evoluţia rezistenţei la ticarcilină şi piperacilină a fost paralelă cu cea la amoxicilină, cu o creştere importantă după 1988. Aceste două antibiotice sunt utilizate în asociere cu inhibitori de beta-lactamază (3, 4, 27). Prevalenţa rezistenţei la cefoxitină a fost relativ stabilă, nedepăşind 10%, iar după 1993, un sfert din tulpini au fost dovedite rezistente la cefotetan. Rezistenţa *B. fragilis* la imipenem este limitată (în Franţa, sub 1-2%), iar la metronidazol este rară. Metronidazolul nu este activ pentru *Actinomyces* sau *Propionibacterium* (48). Impermeabilitatea peretelui determină ca jumătate dintre tulpini să fie natural rezistente la macrolide şi clindamicină, fenomen instalat brutal după 1980 (80, 81).

Antibioticele active faţă de grupul *B. fragilis*, speciile non-*B. fragilis* din *Bacteroides, Prevotella şi Porphyromonas*, rezistente la penicilină, şi speciile *Fusobacterium* pot fi grupate în patru categorii (Tabelul III) (31, 45). *Actinomyces* este sensibil la peniciline, eritromicină, tetracicline, cefalosporine (în special cefoxitină), cloramfenicol şi cotrimoxazol (96).

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen. În infecţiile cu anaerobi, sursa este reprezentată de om şi de animale. Omul găzduieşte, la nivelul tractului gastrointestinal, genital feminin, tegumentului şi cavităţii orale, bacterii din genul *Clostridium*, precum şi bacterii anaerobe nesporulate. Aceşti germeni sunt în majoritate comensali inofensivi şi pot deveni patogeni în anumite condiţii. Bacteriile anaerobe Gram negativ şi nesporulate sunt membrii dominanţi ai microflorei organismului uman. Ele depăşesc bacteriile aerobe în proporţie de 1000:1 în colon, 10:1 pe tegument, în cavitatea bucală şi în vagin. Clostridiile sunt prezente în flora colonului în concentraţii de 10^9-10^{10} pe gram de conţinut. Animalele domestice (bovine, porcine, păsări de curte) şi cele sălbatice constituie o sursă importantă de agent patogen, întrucât găzduiesc la nivelul tractului gastrointestinal şi genital variate specii din genul *Clostridium*. Sursele disemineză agentul patogen în principal prin materii fecale, dar şi prin secreţii orofaringiene, determinând contaminarea unor elemente ale mediului. O caracteristică importantă a infecţiilor cu anaerobi este faptul că, în majoritatea cazurilor, aceste

Tabelul III

Tratamentul antimicrobian pentru infecţiile cu agenţi din grupul *Bacteroides fragilis, Bacteroides* non-*fragilis* şi speciile *Prevotella, Porphyromonas* şi *Fusobacterium* rezistente la penicilină, în funcţie de comportamentul faţă de alţi agenţi antimicrobieni (31)

Grupul 1 (rezistenţă sub 1%)	Grupul 2 (rezistenţă sub 15%)	Grupul 3 (rezistenţă variabilă)	Grupul 4 (rezistenţi)
Metronidazol Ampicilină – sulbactam Ticarcilină – acid clavulanic Imipenem Cloramfenicol	Clindamicină Cefoxitin Doze mari de penicilină	Penicilină Cefalosporine Tetracicline Vancomicină Eritromicină	Aminoglicozide Chinolone Monobactami

infecţii endogene apar atunci când barierele mucoase sau tegumentare sunt compromise. În actinomicoză, sursa de agent patogen este exclusiv omul; unele persoane pot deţine în cavitatea bucală specii saprofite de *Actinomyces* (aspect de „colonizare" bacteriană, dar nu şi de infecţie), prezente şi în tractul genital feminin, precum şi în tubul digestiv (cec şi apendice).

Modurile şi căile de transmitere. *Modul direct* este semnalat în transmiterea agenţilor patogeni între bolnavi, între aceştia şi personalul medico-sanitar, cu ocazia efectuării diferitelor prestaţii, şi în cadrul „modului de viaţă" specific serviciilor de asistenţă spitalicească sau de ambulatoriu, cu aglomerări şi condiţii igienico-sanitare cu risc. Modul direct de transmitere caracterizează, în special, bacteriile anaerobe nesporulate, ca şi bacteriile din genul *Actinomyces*. Contaminarea tubului digestiv se produce prin înghiţirea lichidului oral conţinător de *Actinomyces*. S-au semnalat cazuri rare de transmitere prin muşcătură. *Modul indirect* este specific pentru bacteriile din genul *Clostridium*, care se pot transmite prin diverse căi: *solul* contaminat de materiile fecale ale animalelor poate, la rândul său, să determine contaminarea altor căi de transmitere; contaminarea solului variază în funcţie de amplasarea fermelor zootehnice, a anexelor gospodăreşti etc.; *apa* poate fi contaminată direct de la surse sau prin intermediul altor căi de transmitere; *alimentele* pot fi contaminate cu *Clostridium perfringens* prin contactul cu solul şi fecalele. Izbucnirile epidemice de diaree cu *C. perfringens*, raportate până în prezent, au fost provocate de consumul de preparate din carne de vită sau pasăre; sporii de *C. perfringens* supravieţuiesc la temperatura de prelucrare termică, germinează şi se multiplică în timpul preparării şi reîncălzirii alimentelor; contaminarea alimentelor poate să se producă în decursul diferitelor etape ale manipulării lor; toxiinfecţiile alimentare survin numai în cazul în care este ingerat un aliment intens contaminat cu germeni sau cu o anumită cantitate de enterotoxină; un risc major prezintă alimentele care constituie un mediu favorabil dezvoltării germenului, păstrate la o temperatură favorabilă, insuficient prelucrate termic, ca şi cele care au fost păstrate timp îndelungat (22). *Obiectele*, inclusiv îmbrăcămintea, instrumentarul medico-sanitar şi zoo-veterinar, mobilierul, termometrele etc., constituie o cale importantă de transmitere; evitarea contaminării obiectelor este dificil de realizat, dar în practică decontaminarea este relativ uşor de realizat. *Mâinile* pot fi contaminate direct (inclusiv prin autocontaminare) sau indirect, prin intermediul celorlalte căi (sol, obiecte); practicile medico-sanitare impun pentru decontaminarea mâinilor, pe lângă spălare cu apă şi săpun, utilizarea unor antiseptice.

Receptivitatea. Infecţiile cu anaerobi apar în momentul în care se produce dezechilibrul relaţiei între gazdă şi bacterii. Organismul este receptiv la infecţia cu aceste microorganisme atunci când barierele mucoase sau tegumentele sunt compromise printr-o intervenţie chirurgicală, traumatism, tumoare, ischemie sau necroză, scăzând potenţialele de oxido-reducere tisulare locale. Întreruperea barierelor anatomice permite penetrarea acestora de către numeroase specii bacteriene, ducând la apariţia infecţiilor mixte produse alături de anaerobi şi de microorganisme facultativ anaerobe sau microaerofile. Suplimentar, scăderea rezistenţei generale a organismului prin alcoolism, diabet zaharat, neoplazii, imunosupresie, angiopatii determină o receptivitate crescută la aceste infecţii (76, 77, 79). Copiii cu malnutriţie severă din zonele subdezvoltate, bolnavii de leucemie sau cu deficit genetic de catalază pot prezenta forme foarte grave, extensive de infecţii cu anaerobi, cum ar fi mucozita ulcerativă necrozantă acută (şancrul bucal, noma). La pacienţii cu afecţiuni ale colonului (tumori, diverticulită sau alte leziuni inflamatorii) s-au descris bacteriemii anaerobe mixte, inclusiv cu *Bacteroides fragilis* (75). Intervenţiile chirurgicale pe colon şi apendice pot fi urmate de infecţii cu clostridii de origine endogenă. S-au descris cazuri de *gangrenă gazoasă* apărute după amputaţii ale membrelor inferioare (mai ales la diabetici şi aterosclerotici) sau după operaţii ginecologice (78). Intoxicaţia alcoolo-tabagică, igiena dentară precară, infecţiile sau neoplasmele în sfera ORL, tulburările de conştienţă pot favoriza apariţia pneumoniilor cu anaerobi şi a abceselor pulmonare prin aspirarea florei buco-nazofaringiene în bronhii şi pulmoni.

Experimental, s-a obţinut o imunitate durabilă de peste 2 ani, prin imunizare activă împotriva gangrenei gazoase, cu un toxoid complex (aparţinând la 4-5 clostridii toxigene mai frecvente).

Receptivitatea pentru *toxiinfecţiile alimentare* este generală. Este mai crescută în cazul copiilor, vârstnicilor şi bolnavilor cronici, care prezintă manifestări grave. Toxiinfecţiile alimentare cu *C. perfringens* nu produc imunitate după trecerea prin boală. Receptivitatea pentru *actinomicoză* (determinată de *Actinomyces israelii*), în condiţii normale de rezistenţă generală, este redusă. Nu există dovezi privind instalarea unei stări de imunitate după trecerea prin boală.

Factorii dinamizatori-favorizanţi. Gangrena gazoasă este semnalată mai ales în mediul rural, urmare a traumatismelor, lipsei îngrijirii corecte a plăgilor şi adresabilităţii tardive la medic. Ca o consecinţă a practicilor abortive empirice, pot fi înregistrate infecţii genitale şi septicemii cu anaerobi. Condiţiile socio-economice deficitare determină scăderea rezistenţei generale a organismului, care se asociază cu igiena precară şi lipsa adresabilităţii la medic. În anotimpul cald, incidenţa toxiinfecţiilor alimentare este crescută din pricina condiţiilor favorabile de contaminare a produselor alimentare şi intensificării ritmului de multiplicare a germenilor. Abaterile de la normele sanitare, lipsa de supraveghere sanitar-veterinară a animalelor sacrificate, a condiţiilor de igienă din abatoare şi din întreprinderi alimentare, cantine, deficienţele în educaţia pentru sănă-tate a populaţiei reprezintă cauze importante ale apariţiei toxiinfecţiilor alimentare de etiologie variată, inclusiv cu anaerobi (67).

Manifestările procesului epidemiologic prezintă particularităţi specifice în gangrena gazoasă sau toxiinfecţii alimentare. Manifestarea *sporadică* este caracteristică pentru toate infecţiile cu bacterii anaerobe în ţările cu standard socioeconomic ridicat. Manifestarea *endemică* se poate semnala în cazul toxiinfecţiilor alimentare cu *Clostridium perfringens* în colectivităţile de asistenţă medico-socială, prin consumul unor alimente contaminate (68). Manifestarea *epidemică* este caracteristică pentru toxiinfecţiile alimentare cu

C. perfringens sub formă de „izbucniri epidemice", în toate țările, inclusiv în cele dezvoltate socioeconomic, ca o consecință a existenței unităților de alimentație publică. În trecut, gangrena gazoasă reprezenta o infecție nosocomială frecventă, „gangrena de spital", favorizată de lipsa unei asepsii şi antisepsii corecte. În prezent, programele de prevenție a infecțiilor nosocomiale au redus mult acest risc.

Semne clinice de recunoaştere

Afecțiuni ale aparatului digestiv. Toxiinfecția alimentară. *Clostridium perfringens* este a doua sau a treia cauză de toxiinfecție alimentară în SUA şi alte zone geografice. Episoadele de toxiinfecție alimentară sunt cauzate de congelarea insuficientă şi depozitarea inadecvată a alimentelor semipreparate. Cel mai frecvent sunt implicate carnea, inclusiv de pasăre, şi produsele derivate (92, 93). Tulpinile de *C. perfringens* care contaminează carnea supraviețuiesc prelucrării termice inițiale. Prin reîncălzire, microorganismele germinează. Simptomele de toxiinfecție alimentară apar după 8-24 de ore de la ingestia de alimente contaminate masiv şi includ durerea epigastrică, greața şi diareea apoasă, care durează 12-24 de ore. Febra şi vărsăturile nu sunt frecvente. Diareea poate fi produsă de enterotoxina proteică termolabilă, care inhibă transportul glucozei, alterează epiteliul intestinal şi determină pierderea de proteine prin lumenul intestinal (32). *Enterita necrozantă* este produsă de tulpini de tip C ale *Clostridium perfringens* şi poate fi cauza necrozei intestinale şi a decesului la copii sau adulți. Caracteristicile clinice includ dureri abdominale acute, diaree cu scaune sangvinolente, vărsături, stare de şoc şi peritonită, inclusiv cetoacidoză severă. Morfopatologic, se observă un proces ulcerativ acut la nivelul intestinului subțire, cu mucoasa decolată de pe submucoasă, cu largi zone denudate. Sunt frecvent întâlnite pseudomembrane formate din epiteliul decolat. Infecția poate fi endogenă, din flora intestinală a bolnavului. Antitoxina beta a *C. perfringens* este eficace în modificarea evoluției bolii. În unele cazuri se aplică tratament chirurgical, care constă în rezecție intestinală cu jejuno- şi ileostomie. Consumul de cârnați de porc de către persoane cu afecțiuni cronice, care induc imunodepresie, poate duce la complicații potențial letale (40). *Colita asociată antibioticelor*. Tulpinile de *Clostridium difficile* care produc toxine detectabile în scaun au fost identificate ca fiind cauza majoră de colită la pacienți cu diaree asociată antibioticelor (52). Pentru confirmarea acestui tip de colită, ar trebui să nu existe alte cauze identificabile ale diareei, iar apariția simptomelor să fie concomitentă cu administrarea antibioticelor sau într-un interval de maximum patru săptămâni după ce preparatul implicat a fost îndepărtat. De fapt, orice antibiotic poate produce sindromul; chiar metronidazolul şi vancomicina, care se utilizează în tratamentul bolii, au fost implicate ca factori etiologici în unele cazuri. Clindamicina, primul antibiotic considerat a declanşa sindromul, este cel mai frecvent implicat în apariția lui. Deoarece în SUA se prescriu frecvent alte antibiotice decât clindamicină, s-a observat că cefalosporinele urmate de penicilină reprezintă cea mai obişnuită cauză de producere a enterocolitei cu *C. difficile* (51). Pacienții cu diaree asociată antibioticelor prezintă o mucoasă colonică normală sau cu zone minime eritematoase şi edem moderat; ocazional, colita este mult mai severă şi se caracterizează printr-o mucoasă colonică granulară, friabilă sau hemoragică, cu un exsudat abundent, bogat în neutrofile şi proteine care, în unele cazuri, pot forma adevărate pseudomembrane. Forma cea mai caracteristică a colitei asociate cu antibiotice, produsă de *C. difficile*, este colita pseudomembranoasă (CPM). Peste 95% dintre pacienții cu CPM au testul la toxină pozitiv în materiile fecale. Aceste placarde se pot mări în dimensiuni şi fuzionează pe mari porțiuni ale intestinului, în stadiile avansate de boală.

Manifestările clinice ale CPM asociate antibioticelor sunt variate. Diareea este simptomul comun şi este apoasă, fără cantități mari de sânge sau mucus. Mulți pacienți prezintă dureri colicative abdominale, febră şi leucocitoză. Există cazuri cu diaree persistentă, dar fără semne sau simptome generale, precum şi pacienți cu stare toxică severă, febră 40-40,5°C, leucocite peste 50.000/mmc. Examinarea fecalelor evidențiază prezența leucocitelor. Fără o terapie specifică, evoluția este variabilă. Unii pacienți pot prezenta dispariția rapidă a simptomelor prin întreruperea administrării medicamentului, în timp ce alții au diaree timp îndelungat, cu scaune de volum mare, stare ce poate dura peste 8 săptămâni, cu perturbarea echilibrului hidroelectrolitic şi hipoalbuminemie. Au fost raportate cazuri severe, cu megacolon toxic şi perforație colonică, la care rata mortalității a fost de 30% (39). Evaluarea diagnostică a pacienților cu CPM trebuie să includă examenul materiilor fecale pentru citotoxina *C. difficile*. Deşi este utilă în stabilirea diagnosticului de CPM, endoscopia nu poate depista etiologia şi ar trebui rezervată pentru manifestări mult mai severe de boală, pentru a exclude diagnosticul. Izolarea *C. difficile* din culturi este greu de realizat, iar microorganismul poate fi prezent ca parte a florei normale la pacienții asimptomatici, în special la copii (55).

Infecții supurative ale țesuturilor profunde. Clostridiile au fost implicate frecvent în diferite procese supurative, împreună cu alte bacterii aerobe sau anaerobe. Se asociază cu inflamație locală severă, fără semne sistemice produse de toxinele lor. Aceste infecții includ empiemul, abcesul pelvin, abcesul subcutanat, abcesul cerebral, abcesul prostatic, abcesul perianal, conjunctivita, infecția de carcinom renal şi infecția de grefă aortică. Clostridiile sunt izolate la aproximativ 2/3 din pacienții cu infecții intraabdominale, ca rezultat al unei perforații intestinale. Speciile cel mai frecvent izolate sunt: *C. ramosum, C. perfringens, C. bifermentans*. Prezența clostridiilor nu afectează manifestările clinice sau evoluția acestor infecții (8, 9). S-a stabilit o legătură între malignitate şi izolarea *C. septicum*, în absența plăgilor profunde, masiv contaminate. Localizarea frecventă a acestor leziuni o constituie tractul gastrointestinal şi în special colonul. S-a observat o asociere cu leucemia sau cu diverse tumori solide. O parte dintre pacienți au avut bacteriemie cu *C. septicum*, cu evoluție fulminantă. Alții au dezvoltat infecții supurative abdominale sau ale peretelui abdominal, fără bacteriemie. Există posibilitatea ca infecția să apară de la o perforație silențioasă, punctul de plecare fiind abcesul intraabdominal (70, 71). Clostridiile au fost izolate din infecții supurative ale tractului genital feminin, în mod special din abcese tubo-ovariene şi pelvine (54). Principala specie implicată a fost

C. perfringens. Prezenţa acesteia a fost raportată în 20% din intervenţiile chirurgicale ale veziculei biliare. Colecistita emfizematoasă este determinată de specii clostridiene în cel puţin 50% din cazuri. Deşi rata mortalităţii în această entitate este mai mare decât în formele obişnuite de colecistită, nu există dovezi în ceea ce priveşte producerea mionecrozei. Clostridiile fac parte dintre microorganismele depistate în fluidele de empiem sau izolate prin aspiraţie transtraheală la pacienţii cu abcese pulmonare. *C. perfringens* a fost raportat ca fiind cauza empiemului apărut ca urmare a unei pneumonii de aspiraţie, embolii pulmonare sau infarctizări. Majoritatea cazurilor de empiem clostridial sunt secundare unor traumatisme.

Infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi. Au fost descrise diferite categorii de infecţii ale leziunilor posttraumatice datorate clostridiilor: contaminare simplă, celulită cu anaerobi, fasceită cu sau fără manifestări sistemice şi mionecroză (69). *Contaminarea simplă.* Clostridiile sunt izolate foarte frecvent din plăgi, în absenţa semnelor clinice de septicemie. Aproximativ 30% din plăgile determinate de arme de foc pot fi contaminate de clostridii, fără semne de supuraţie, şi 16% din plăgile abdominale penetrante. În caz de politraumatisme, clostridiile sunt izolate atât din plăgi supurative, cât şi din plăgi cu evoluţie favorabilă.

Infecţiile localizate ale pielii şi ţesuturilor moi fără semne sistemice. Celulita cu anaerobi este o infecţie localizată la nivelul pielii şi ţesuturilor moi datorată clostridiilor. Nu sunt înregistrate semne de toxicitate sistemică, deşi infecţia poate determina invazie locală, producând necroză. Aceste infecţii au o evoluţie relativ lentă, cu extindere în zonele învecinate. Infecţiile localizate nu sunt în general însoţite de durere şi edem. Celulita, abcesele perirectale şi ulceraţiile piciorului la diabetici sunt infecţii tipice pentru izolarea clostridiilor. Dacă nu sunt tratate corect, aceste infecţii localizate au tendinţa să se extindă prin ţesutul subcutanat şi planurile fasciilor către muşchi, producând manifestări ale unei boli sistemice severe, cu semne de toxemie. O formă localizată de *miozită supurativă* a fost descrisă la persoanele dependente de heroină. Aceşti pacienţi dezvoltă durere locală şi sensibilitate în zone diferite (în special la coapsă şi antebraţ), cu apariţia ulterioară a fluctuenţei şi crepitaţiilor, care necesită drenaj chirurgical. Infecţiile au particularitatea că rămân localizate, fără semne de toxicitate sistemică. Morfopatologic, se remarcă abcese subcutanate, miozită purulentă şi fasceită, din care se izolează clostridii în culturi pure; uneori există infecţii mixte cu aerobi şi anaerobi. *Celulita şi fasceita diseminată cu toxicitate sistemică.* Reprezintă diseminarea difuză a unei celulite şi fasceite, dar mionecroza este absentă, fiind prezente manifestări inflamatorii. Debutul este acut, cu progresie rapidă, în câteva ore, spre planurile profunde. Când în ţesuturile moi există supuraţie şi gaz, iar toxemia sistemică este prezentă, infecţia este rapid letală. La examenul fizic se evidenţiază crepitaţii subcutanate, durerea fiind redusă în intensitate şi localizată (37).

Efectele sistemice toxice includ hemoliza şi lezarea membranei capilarelor. De obicei, infecţia este letală în 48 de ore, chiar sub tratament intensiv cu antitoxină şi exsangvinotransfuzii. Sindromul este observat cel mai frecvent la pacienţi cu carcinom, în special de cec şi sigmoid. Tumoarea invadează fascia, iar conţinutul colonului pătrunde în peretele abdominal. Aceşti pacienţi prezintă semne de toxicitate sistemică deosebită, iar uneori există crepitaţii generalizate. Sindromul diferă de fasceita necrozantă produsă de alte microorganisme prin mortalitatea sau invazia tisulară rapidă şi efecte sistemice ale toxinei, care determină hemoliza masivă (36, 59). *Mionecroza clostridiană (gangrena gazoasă).* Apare atunci când bacteriile invadează ţesutul muscular sănătos, dintr-o regiune musculară adiacentă celei traumatizate sau din ţesuturile moi. Chiar dacă mai mult de 30% din plăgile profunde sunt contaminate cu clostridii, incidenţa mionecrozei clostridiene este relativ redusă. Aceste infecţii se produc la grupuri cu risc, cum ar fi militarii, dar şi la civili. Un factor important implicat în geneza gangrenei gazoase este traumatismul, în special cu dilacerări musculare profunde. Mionecroza clostridiană este relativ rară în leziunile simple, produse de gloanţe, fără zdrobiri ale oaselor, şi relativ frecventă în cele produse de şrapnele, în special când sunt afectaţi muşchii localizaţi în profunzime. La persoanele civile, gangrena gazoasă poate surveni după traumatisme, intervenţii chirurgicale sau injecţii intramusculare. Nu este necesar un traumatism sever; totuşi, plaga trebuie să fie profundă, să existe ţesut necrotic şi să fie absentă comunicaţia cu exteriorul (30, 44). Perioada de *incubaţie* a gangrenei gazoase este scurtă: mai puţin de 3 zile şi cel mai adesea sub 24 de ore. În 80% din cazuri este incriminat *C. perfringens*, iar *C. novyi, C. septicum* şi *C. histolyticum* sunt responsabile pentru 20% din cazuri. Gangrena gazoasă *debutează* cu o durere bruscă, apărută în regiunea plăgii, care creşte progresiv în intensitate, dar rămâne localizată la regiunea contaminată şi se extinde în paralel cu progresia infecţiei. După apariţia durerii, apar tumefierea şi edemul, însoţite de un exsudat redus, frecvent hemoragic. Deseori, pacienţii dezvoltă tahicardie importantă, dar creşterea temperaturii poate fi minimă. Gazul nu este remarcat în stadiul precoce. Se poate evidenţia exsudat spumos al plăgii. Pielea este tensionată, marmorată, alb-albăstruie şi mai rece decât restul tegumentului. Simptomele progresează rapid; tumefierea, edemul şi toxemia se intensifică şi apare o secreţie seroasă abundentă, cu miros dulceag. Frotiul colorat Gram, efectuat din exsudatul plăgii, evidenţiază un număr mare de bacili Gram pozitiv şi relativ redus de celule inflamatorii (63). După incizia chirurgicală, muşchiul este palid datorită edemului masiv, dar nu se contractă când este stimulat cu bisturiul. La disecţie, muşchiul este roşu-închis, cu ţesut neviabil, şi poate progresa spre gangrenă, devenind negru, friabil. În prezenţa manifestărilor generale (hipotensiune, insuficienţă renală) şi frecvent în prezenţa crepitaţiilor, pacienţii cu mionecroză sunt de cele mai multe ori conştienţi până aproape de deces, când intră în delir toxic şi comă. În cazurile netratate, pe măsură ce plaga locală progresează, tegumentul prezintă un aspect bronzat; apar bule cu lichid roşu-închis, pete întunecate de gangrenă cutanată. Gazul apare în faza tardivă, dar este posibil să nu fie atât de evident ca în celulita anaerobă. Icterul este rar în gangrena gazoasă posttraumatică şi, când apare, este aproape invariabil însoţit de hemoglobinurie. S-au raportat cazuri de mionecroză clostridiană fără traumatism în antecedente. Aceşti pacienţi prezintă leziuni buloase şi crepitaţii cutanate; evoluţia este rapid nefavorabilă, incluzând mionecroză în special la nivelul extremităţilor (60).

Bacteriemia şi septicemia clostridiană. *Bacteriemia tranzitorie* produsă de clostridii poate apărea la orice pacient spitalizat, dar este mult mai frecventă în cazul unor focare predispozante din tractul gastro-intestinal, biliar sau uter. Frecvent, unele se rezolvă în 24-48 de ore fără terapie (19). *Septicemia clostridiană* este rară, dar cu evoluţie letală, instalându-se după o infecţie primară a uterului, colonului sau tractului biliar. Trebuie făcută distincţia dintre septicemia şi bacteriemia clostridiană tranzitorie, care este mult mai frecventă. *C. perfringens* produce majoritatea infecţiilor sistemice, ca şi bacteriemiile tranzitorii. *C. septicum, C. sordellii, C. novyi* sunt responsabile pentru 1-2,5% din hemoculturile pozitive în infecţiile nosocomiale (14). Cea mai mare parte a cazurilor de septicemie cu clostridii au originea în tractul genital feminin şi sunt urmarea unui avort septic. Ţesuturi necrotice reziduale ale placentei şi fătului, precum şi traumatizarea endometrului permit dezvoltarea clostridiilor. Semnele clinice de debut sunt: stare de rău, cefalee, mialgii severe, dureri abdominale, greţuri, vărsături şi, uneori, diaree. Apare o secreţie vaginală sangvinolentă sau de culoare maronie, iar pacientele pot să dezvolte rapid oligurie, hipotensiune, icter şi hemoglobinurie. Hemoliza, secundară alfa-toxinei produse de *C. perfringens*, determină aspectul bronzat al tegumentului. Statusul mental al pacientelor cu boală severă este caracterizat prin creşterea vigilenţei şi anxietăţii. Examenul local al pelvisului evidenţiază secreţie cervicală abundentă, uneori cu gaz şi semne de dilacerare tisulară în zona cervixului sau perforaţia segmentului cervical. Dacă infecţia implică miometrul sau s-a extins la anexe, există o sensibilitate extremă, apărare musculară, şi se poate palpa o masă anexială (41). Clostridiile pot pătrunde în torentul sangvin din tractul gastrointestinal sau biliar. Acest episod se asociază cu leziuni ulcerative sau obstrucţii ale intestinului subţire ori colonului, cu tumori necrotice sau infiltrative, cu chirurgie intestinală sau diferite alte cauze abdominale (20). Pacienţii cu afecţiuni maligne pot să dezvolte rapid septicemii fatale, în special dintr-un focar gastrointestinal. Specia implicată este *C. septicum*, iar simptomele caracteristice sunt febra, tahicardia, hipotensiunea, durerile sau sensibilitatea abdominală, greaţa, vărsăturile şi, în stadiul preterminal, coma. 20-30% dintre pacienţi dezvoltă hemoliză. Evoluţia este rapidă către deces, care apare în mai puţin de 12 ore (43, 61).

Infecţii cauzate de bacterii anaerobe nonclostridiene

Infecţii anaerobe ale cavităţii bucale, capului şi gâtului. *Infecţiile cavităţii bucale* pot fi considerate cele cu punct de plecare reprezentat de placa dentară supragingivală sau subgingivală. Formarea plăcii supragingivale începe prin aderarea bacteriilor Gram pozitiv la suprafaţa dintelui. Această formă de placă este influenţată de componente ale lichidului oral şi dietei, de igiena orală şi de factori locali ai gazdei. O dată formată placa, creşterea cantităţii de tartru este responsabilă pentru dezvoltarea, în cele din urmă, a gingivitei. Modificările bacteriologice precoce la nivelul plăcii supragingivale iniţiază un răspuns inflamator al gingiei, incluzând edem, tumefiere şi creşterea cantităţii de fluid gingival, responsabile de apariţia cariilor şi infecţiilor endodontice. Aceste modificări contribuie la alterări patogene ulterioare la nivelul plăcii subgingivale, care apar ca urmare a igienei precare sau inadecvate. Placa subgingivală se asociază cu boala parodontală şi cu infecţia diseminată, cu punct de plecare cavitatea bucală. Bacteriile care colonizează zona subgingivală sunt, în principal, anaerobe, între care mai importanţi sunt bacilii anaerobi Gram negativ: *Prevotella gingivalis* şi *Prevotella melaninogenica*. Infecţiile cu această localizare sunt mixte şi implică atât bacterii anaerobe, cât şi aerobe. După localizarea infecţiei la nivelul canalelor radiculare sau spaţiului parodontal, infecţia se poate extinde la nivelul mandibulei, producând osteomielită, al sinusurilor maxilare sau în ţesuturile locale din spaţiul submandibular sau submentonier, în funcţie de dentiţia care este afectată. Periodontita poate duce la diseminarea infecţiei care poate implica oasele sau ţesuturile moi adiacente (16). *Gingivita*, ca infecţie necrozantă, este denumită *stomatita Vincent*. Debutul bolii este brusc şi se manifestă prin gingii dureroase, sângerânde, respiraţie fetidă şi gust neplăcut. Mucoasa gingivală (în special papilele interdentare), devine ulcerată şi poate fi acoperită de un exsudat de culoare gri care poate fi detaşat prin presiune uşoară. Aceşti pacienţi pot dezvolta o boală sistemică, cu febră, limfadenopatie cervicală şi leucocitoză (62). Ocazional, gingivita ulcerativă se extinde la nivelul mucoasei bucale, dinţilor şi mandibulei sau maxilarului, producând distrucţia oaselor şi ţesuturilor moi. Această infecţie este denumită *mucozita ulcerativă necrozantă acută* (*şancrul bucal sau noma*). Are loc liza rapidă a ţesuturilor, producându-se căderea dinţilor şi desprinderea unor zone osoase mari şi chiar a întregului maxilar. Leziunile nu sunt gangrenoase şi se vindecă lăsând defecte importante. Această infecţie se întâlneşte mai frecvent la bolnavii cu imunosupresie, la copiii cu malnutriţie severă sau la persoane cu deficit genetic de catalază (26). *Infecţiile necrozante acute ale faringelui* apar în asociere cu gingivita ulcerativă. Simptomele includ durere faringiană intensă, respiraţie fetidă şi gust neplăcut, însoţite de febră şi asfixie. Examenul fizic evidenţiază pilierii tonsilari tumefiaţi, roşii, ulceraţi şi acoperiţi de o membrană cenuşie care se detaşează uşor. Limfadenopatia şi leucocitoza sunt frecvent întâlnite. Boala poate dura câteva zile sau poate persista mai multe săptămâni dacă nu este tratată. Iniţial, leziunile sunt unilaterale, însă se pot extinde şi la nivelul laringelui. Aspirarea materialului infectat poate duce la formarea abceselor pulmonare. Infecţia ţesuturilor moi din regiunea orofacială poate avea origine odontogenică. Angina *Ludwig*, o infecţie parodontală, cu punct de plecare de la al treilea molar, poate produce celulită submandibulară manifestată prin tumefiere locală marcată a ţesuturilor, însoţită de durere, trismus şi proiecţia superioară şi posterioară a limbii. Apare tumefierea submandibulară, care împiedică deglutiţia şi produce obstrucţie respiratorie. În unele cazuri, este

recomandată traheostomia de urgență (56). *Infecțiile fasciale* apar ca urmare a diseminării microorganismelor de la nivelul căilor respiratorii superioare către spațiile formate de planurile fasciale ale capului şi gâtului. Infecția spațiului perimandibular implică cel mai frecvent spațiile submandibular, peritonsilar şi parafaringian. Abcesele peritonsilare apar în asociere cu faringita. Infecțiile dentare complicate diseminează la nivelul spațiilor submandibulare şi bucale. Ambele porți de intrare pot determina infecții ale spațiului parafaringian (42). *Sinuzita şi otita.* Este posibil ca rolul bacteriilor anaerobe în producerea sinuzitei acute să fie subestimat. În sinuzitele cronice, bacteriile anaerobe sunt implicate în 25% din cazuri. Acestea sunt mult mai prezente în otita medie supurativă cronică decât în otita medie acută. La peste 50% dintre pacienți s-a evidențiat că exsudatul otic purulent care drenează cronic şi conține anaerobi, mai ales specii de *Bacteroides.* Spre deosebire de alte infecții ale capului şi gâtului, *Bacteroides fragilis* a fost izolat de la peste 28% dintre pacienții cu otită medie cronică (10). *Complicațiile infecțiilor cu anaerobi ale capului şi gâtului.* Extinderea prin contiguitate a acestor infecții în sens cranial poate duce la apariția *osteomielitei craniului* sau *mandibulei* sau la *infecții intracraniene,* cum sunt abcesele cerebrale şi empiemul subdural. Diseminarea caudală poate produce *mediastinită* sau *infecții pleuro-pulmonare.* Infecțiile cu anaerobi ale capului şi gâtului pot genera complicații hematologice. *Bacteriemia,* care este ocazional polimicrobiană, constituie cauza endocarditei sau infecțiilor la distanță. Diseminarea infecției favorizează tromboflebita supurativă a venei jugulare interne, cu dezvoltarea unui sindrom febril prelungit, bacteriemie, embolie septică la nivel pulmonar şi cerebral şi multiple focare metastatice de infecție supurativă. Acest sindrom a fost descris în cadrul septicemiei cu specii de *Fusobacterium* semnalată în urma faringitei exsudative, dar în prezent este rar (56, 64).

Infecțiile sistemului nervos central. *Abcesele cerebrale* sunt asociate şi cu bacterii anaerobe în 85% din cazuri. Frecvent este implicată o floră mixtă (în particular *Enterobacteriacee* şi *Bacteroides fragilis*). Abcesele pot apărea prin mecanisme de: difuziune prin contiguitate – 50% din cazuri (de la un focar ORL sau dentar); difuziunea hematogenă – 20% din cazuri (de la un focar situat la distanță, deseori intratoracic); posttraumatic – 5-10% din cazuri (după fracturi craniene cu breşă meningee sau după intervenții neurochirurgicale) (88, 89).

Infecțiile pleuro-pulmonare. Infecțiile pleuro-pulmonare cu anaerobi rezultă din aspirația conținutului orofaringian, proces asociat frecvent cu starea de conştiență alterată sau absența reflexului de deglutiție. Există patru sindroame clinice asociate cu infecția pleuro-pulmonară cu anaerobi, produsă prin aspirație: pneumonia de aspirație simplă, pneumonia necrozantă, abcesul pulmonar şi empiemul.

Pneumonia de aspirație cu anaerobi trebuie deosebită de alte două tipuri de pneumonii de aspirație care nu sunt bacteriene: prin aspirarea materialelor solide (alimente) şi sindromul Mendelson, care apare în urma regurgitării conținutului gastric şi aspirării materialului chimic (suc gastric). Pneumonia bacteriană de aspirație se dezvoltă lent, la pacienții spitalizați, care au reflex de deglutiție deprimat, la vârstnici sau la cei cu alterarea tranzitorie a stării de conştiență în urma convulsiilor sau consumului excesiv de alcool. Simptomatologia instalată după câteva zile include febră moderată, indispoziție şi tuse productivă. Sputa este urât mirositoare după câteva săptămâni. La colorația Gram se remarcă flora bacteriană mixtă, cu numeroase leucocite polimorfonucleare. Microorganismele izolate sunt cele din flora faringiană: *Prevotella melaninogenica*, specii de *Fusobacterium* şi coci anaerobi. Dacă sindromul de aspirație a survenit la un pacient spitalizat, infecția poate fi mixtă, prin asocierea bacililor enterici Gram negativ (17). *Pneumonia necrozantă* este o formă de pneumonie cu anaerobi, caracterizată prin numeroase abcese mici care diseminează şi afectează mai multe segmente pulmonare. Procesul poate fi lent sau fulminant. Acest sindrom este mai rar decât pneumonia de aspirație sau abcesul pulmonar şi include manifestări ale ambelor tipuri de infecție. *Abcesele pulmonare cu bacterii anaerobe* apar ca un sindrom clinic cu un istoric incluzând pierderea în greutate, febră, frisoane şi spută cu miros fetid. Pacienții care dezvoltă abcese pulmonare prezintă în mod caracteristic infecții dentare şi periodontită, fiind însă descrise abcese pulmonare şi la pacienți edentați. Cavitățile abcesului pot fi unice sau multiple. Microorganismele predominante sunt anaerobii orali. *Empiemul* este o manifestare a infecției pulmonare cu anaerobi, cu evoluție îndelungată. Aspectul clinic se aseamănă cu alte infecții pulmonare, incluzând prezența sputei cu miros fetid. Pacienții pot acuza durere toracică pleuretică şi sensibilitate marcată a peretelui toracic. Empiemul poate fi mascat de pneumonia supraadăugată. Diagnosticul va fi stabilit prin examinarea clinică şi ecografie. Defervescența, revenirea la starea de bine şi rezoluția procesului se pot produce în câteva luni de zile. Extinderea infecției de la un focar subdiafragmatic poate duce la apariția unui empiem anaerob. Embolii pulmonari septici pot avea ca punct de plecare infecții intraabdominale sau ale tractului genital feminin şi pot produce pneumonie anaerobă.

Infecțiile intraabdominale pot fi postoperatorii, posttraumatice sau primitive (apendicită, sigmoidită, cancer de colon, infarct intestinal) şi sunt produse de o asociere de germeni intestinali, aerobi sau anaerobi: *Bacteroides, Prevotella* – 65%, *Clostridium* – 60% şi *Peptostreptococcus* – 32%. Când hemoculturile sunt pozitive, *Bacteroides* este anaerobul cel mai frecvent izolat. Peritonitele spontane sau posttraumatice sunt cauzate de bacteriile anaerobe, aproape în totalitatea cazurilor. Semnele clinice includ oprirea tranzitului intestinal, contractură musculară abdominală, febră, frisoane, hipotensiune şi şoc. Postoperator, peritonita este generalizată sau localizată, iar semnele abdominale constau în modificări de tranzit, plastron palpabil, fistule digestive, celulită parietală necrozantă cu flictene şi crepitații (57). *Colecistita acută* este cauzată de germeni anaerobi în 10-20% din cazuri. Forma majoră este colecistita gangrenoasă, cu producere de gaz, vizibil radiologic, determinată de *C. perfringens*, în majoritatea cazurilor. *Gangrena gazoasă spontană a pancreasului*, determinată de *C. perfringens*, a fost raportată în cazul pacienților vârstnici şi diagnosticați cu pancreatită acută biliară. *Abcesul hepatic* apare în urma unor infecții ale tubului digestiv, propagate pe calea

venei porte. *Bacteroides* este implicat în majoritatea cazurilor. Semnele locale sunt: hepatomegalie dureroasă, reacţie pleuro-pulmonară la baza hemitoracelui drept; cele generale sunt: febră, frisoane, icter, stare generală alterată. Hemoculturile sunt pozitive pentru anaerobi în 1/3 din cazuri (58). *Infecţiile pelvine*. Vaginul unei femei sănătoase este unul dintre rezervoarele majore de bacterii aerobe şi anaerobe. În flora normală a tractului genital feminin, anaerobii depăşesc aerobii ca număr (10:1), cuprinzând coci Gram pozitiv aerobi şi specii de *Bacteroides*. Anaerobii sunt izolaţi la majoritatea pacientelor cu infecţii ale tractului genital, când infecţiile nu sunt cauzate de patogeni transmişi pe cale sexuală. Cei mai importanţi patogeni anaerobi sunt: *Bacteroides fragilis, Prevotella disiens, P. melaninogenica*, specii de clostridii şi coci anaerobi. Anaerobii se izolează în abcesul tubo-ovarian, avortul septic, abcesul pelvin, endometrita şi plăgile post-operatorii în urma histerectomiei (94). Tromboflebita supurativă a vaselor pelvine poate complica infecţiile şi poate duce la episoade repetate de embolii pulmonare septice. Bacteriile anaerobe pot fi agenţii cauzali ai vaginozei bacteriene, însă există opinii care consideră că această entitate este cauzată de un cocobacil Gram negativ anaerob aparţinând genului *Mobiluncus*. În 15-30% din cazuri se izolează *B. fragilis, P. bivius* şi, mai rar, *Peptococcus* şi *Peptostreptococcus* (2, 5).

Infecţiile pielii şi ţesuturilor moi. Lezarea tegumentelor, osului sau ţesuturilor moi prin traumatism, ischemie sau intervenţie chirurgicală creează un mediu favorabil infecţiilor cu anaerobi. Aceste infecţii apar mai frecvent în zone expuse contaminării cu fecale sau secreţii de la nivelul căilor respiratorii superioare şi includ plăgile asociate unei intervenţii chirurgicale intestinale, *ulcerul de decubit* şi al muşcăturii umane. Bacteriile anaerobe pot fi izolate în cazurile de *celulită crepitantă, fasceită necrozantă*. Aceste microorganisme au fost izolate din abcese cutanate, abcese rectale şi infecţii ale glandelor sudoripare axilare (*hidrosadenită supurativă*). Anaerobii sunt frecvent izolaţi din ulcerele piciorului, la pacienţii diabetici. Aceste infecţii ale ţesuturilor moi sau pielii sunt de obicei polimicrobiene. Pot fi izolate în medie 4-8 specii bacteriene, cu un raport aproximativ anaerobi/aerobi de 3/2. Microorganismele cel mai frecvent izolate includ speciile *Bacteroides*, streptococi anaerobi, enterococi, specii de clostridii şi *Proteus*. Prezenţa anaerobilor se asociază frecvent cu febră, leziuni cu miros fetid sau un ulcer vizibil al piciorului. *Gangrena bacteriană sinergică cu anaerobi* (*a lui Meleney*) este o leziune dureroasă, roşie şi reliefată, urmată de induraţie. Zona centrală de necroză este înconjurată de eritm. Pe măsură ce necroza şi eritemul se extind, în centrul leziunii originare se formează un ulcer granular care se poate vindeca. Simptomele sunt limitate la durere. Febra nu este specifică. Aceste infecţii implică de obicei asocierea cocilor anaerobi şi *Staphylococcus aureus*. *Fasceita necrozantă* reprezintă o boală distructivă a fasciei cu diseminare rapidă, atribuită de obicei streptococilor de grup A, însă poate fi cauzată şi de bacterii anaerobe, incluzând *Peptostreptococcus* şi *Bacteroides*. Similar, mionecroza poate fi asociată cu infecţii anaerobe mixte. *Gangrena Fournier* este o celulită anaerobă, afectând scrotul, perineul şi peretele abdominal inferior, în care microorganismele anaerobe mixte diseminează de-a lungul planurilor fasciale profunde, cauzând pierderi tegumentare extensive.

Infecţii osoase şi articulare. Pe plan mondial, *Actinomyces* este răspunzătoare pentru majoritatea infecţiilor osoase anaerobe, dar pot fi izolate şi alte microorganisme, incluzând coci anaerobi sau microaerofili, speciile *Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium*. Aceste infecţii apar mai frecvent în apropierea unor leziuni ale ţesuturilor moi. Însămânţarea hematogenă a osului este rară. *Bacteroides* orali se întâlnesc în infecţiile maxilarului sau mandibulei, în timp ce speciile *Clostridium* au fost descrise ca patogeni anaerobi în cazurile de osteomielită a oaselor lungi, în urma unei fracturi sau a unui traumatism. Fusobacteriile au fost izolate în cultură pură de la cazurile de osteomielită adiacentă sinusurilor perinazale. Coci anaerobi şi microaerofili au fost descrişi ca patogeni în infecţiile craniului sau ale mastoidei. În cazul artritelor septice cu anaerobi, frecvent sunt izolaţi *Fusobacterium*. Majoritatea acestor pacienţi prezintă infecţii peritonsilare necontrolate, evoluând spre tromboflebită venoasă cervicală septică, cu diseminare hematogenă, care prezintă localizare pe articulaţii. După introducerea antibioticelor, izolarea speciilor *Fusobacterium* de la nivelul articulaţiilor este mai puţin obişnuită. Spre deosebire de osteomielita cu anaerobi, majoritatea cazurilor de pioartrită determinate de anaerobi nu sunt polimicrobiene şi pot fi dobândite hematogen. Anaerobii sunt patogeni importanţi în infecţiile care afectează articulaţiile protezate; în aceste infecţii, microorganismele cauzale aparţin florei cutanate normale, cum sunt coci anaerobi Gram pozitiv şi *Propionibacterium acnes*.

Bacteriemia tranzitorie neclostridiană este un fenomen întâlnit adesea la persoanele la care este lezată mucoasa (de exemplu, extracţii dentare sau decorticare dentară). Aceste episoade bacteriemice, care se datorează frecvent anaerobilor, nu au consecinţe patologice, dar în hemoculturile pacienţilor se pot izola anaerobi (*B. fragilis*), mai frecvent anaerob izolat. În ultimii ani rata izolării bacteriilor anaerobe din hemoculturi a scăzut. Studiile din perioada anilor '70 şi începutul anilor '80 raportau 10-15% hemoculturi pozitive pentru anaerobi. Studii recente au evidenţiat rate mai mici. Cauza acestei modificări nu este clară, dar ea se poate datora prevenţiei cu antibiotice înaintea chirurgiei intestinale, recunoaşterii precoce a infecţiilor localizate şi utilizării empirice a antibioticelor cu spectru larg pentru infecţii presupuse. Poarta de intrare în circulaţie poate fi determinată frecvent de afecţiunea preexistentă, care, probabil, a favorizat diseminarea agentului patogen în torentul circulator. În bacteriemia cu anaerobi incluzând *B. fragilis* este implicată, de obicei, o patologie a colonului cu întreruperea continuităţii mucoasei, produsă de neoplazie, diverticulită sau altă leziune inflamatorie. Manifestările iniţiale sunt determinate de poarta de intrare şi reflectă condiţiile locale. Când apare invazia hematogenă, bolnavul prezintă frisoane şi febră hectică până la 40,6°C. Tabloul clinic poate fi similar cu cel observat în sepsisul cu bacili Gram negativ aerobi. Deşi au fost descrise şi alte complicaţii ale bacteriemiei cu anaerobi, cum sunt tromboflebita septică şi şocul septic, incidenţa acestor complicaţii, în asociere cu bacteriemia anaerobă, este

redusă. Bacteriemia cu anaerobi este potențial fatală și necesită un diagnostic rapid și tratament adecvat. Mortalitatea crește o dată cu vârsta pacientului (raportată în mai mult de 66% la pacienții cu vârsta de peste 60 de ani) în cazul infecțiilor sangvine polimicrobiene și cu imposibilitatea îndepărtării pe cale chirurgicală a focarului de infecție.

Endocardita cu anaerobi este rară. Totuși, streptococii anaerobi, care, de multe ori, sunt clasați incorect, sunt răspunzători pentru această boală mai frecvent decât se apreciază. Anaerobii Gram negativ sunt cauze puțin frecvente de endocardită.

Prevenția

Prevenția generală. Sursele de agenți patogeni ai gangrenei gazoase și ai altor infecții cu clostridii fiind foarte numeroase, iar răspândirea bacteriilor anaerobe universală (intestinul uman și animal, tractul genital, praf, sol, obiecte, îmbrăcăminte etc.), controlul și neutralizarea acestora nu sunt practic posibile. Prevenția generală se bazează pe evitarea traumatismelor, educația pentru sănătate în vederea creșterii adresabilității la medic pentru îngrijirea corectă a plăgilor, pentru eliminarea riscului tratamentului empiric, precum și a lipsei asistenței calificate la naștere (90). Se vor lua măsuri pentru creșterea rezistenței generale a organismului, cu o bună igienă orală și cu supravegherea grupurilor cu risc: persoane cu apărarea antiinfecțioasă sistemică sau locală compromisă (diabet zaharat, neoplazii, etilism, ciroză, arteriopatii). Variațiile regionale ale sensibilității la antibiotice obligă la evaluarea periodică a rezistenței bacteriilor anaerobe în laboratoare de referință (83, 84). Prevenirea infecțiilor nosocomiale cu anaerobi se va realiza prin aplicarea măsurilor recomandate și în cazul riscului de contaminare și cu alți agenți patogeni (24, 82, 97). Prevenția generală a toxiinfecțiilor alimentare determinate de *C. perfringens* urmărește măsurile aplicate în bolile cu agenți patogeni cu „poarta de intrare" enterală (25, 91). Pentru evitarea enterocolitelor determinate de *Clostridium difficile*, se recomandă limitarea administrării de lungă durată a antibioticelor care dezechilibrează flora normală digestivă, precum și renunțarea promptă la medicamentul în cauză, la primele manifestări digestive semnalate. Asigurarea unei bune igiene bucale și un tratament stomatologic corespunzător previn instalarea actinomicozei. Prevalența redusă a cazurilor de gangrenă gazoasă este o dovadă a eficacității tratamentului prevențional al plăgilor cu risc de contaminare. Plăgile zdrobite, profund devitalizate și contaminate cu pulbere de sol, se tratează prin manopere chirurgicale: incizii și debridări largi, curățarea de corpi străini, excizia țesuturilor devitalizate, evacuarea hematoamelor și pansarea (33, 34).

Prevenția specială. În gangrena gazoasă se recomandă aplicarea locală de mafenid (Marfenil) în pudră sau soluție, iar pe cale generală, penicilina G (500.000 U.I. la 6 ore, intramuscular, timp de 5-7 zile); la cei sensibilizați la penicilină, se recurge la eritromicină sau cloramfenicol. Unii autori recomandă asocierea oxigenoterapiei hiperbare, 5-7 ședințe pe zi, timp de 2-3 zile, în cameră hiperbarică cu 100% oxigen, la 3 atm. Prevenția specială a infecțiilor cu bacterii anaerobe nesporulate se poate realiza cu penicilină injectabilă în asociere cu imidazol. În cazul suspiciunii infecției cu *Bacteroides*, la nivel rectal sau al colonului, se va administra o betalactamină asociată cu un inhibitor de betalactamază. La aceasta se poate adăuga și administrarea oxigenului hiperbar, în 5-7 ședințe pe zi, timp de 2-3 zile.

Prevenția specifică. Atât în condiții de pace, cât și de război, se utilizează *serul* antigangrenos polivalent anti: *C. perfringes, C. oedematiens, C. septicum, C. histolyticum.* Serul se recomandă atât în prevenție, cât și în terapia gangrenei gazoase sau în cazul unor afecțiuni în care se constată prezența agenților care pot produce febra puerperală, colita ulceroasă, apendicita gangrenoasă, peritonita circumscrisă, angina ulcero-necrotică etc. Administrarea în scop prevențional este indicată în cursul primelor ore după posibila contaminare în toate cazurile grave, care prezintă dilacerări de țesuturi, corpi străini, fracturi deschise, plăgi murdărite cu pământ sau dejecții. Doza va fi de 20-40 ml ser intramuscular. Administrarea în scop terapeutic se face timp de 3-4 zile în doze zilnice de 100-200 ml. Pentru evitarea accidentelor serice, se recomandă desensibilizarea. Utilizarea antitoxinei polivalente antigangrenă gazoasă este controversată din cauza eficacității relative și riscului crescut de hipersensibilizare la serul de cal.

Imunizarea activă antigangrenă gazoasă, cu un toxoid complex (aparținând la 4-5 clostridii toxigene mai frecvent întâlnite) și asociat cu anatoxina antitetanos, a fost experimentată pe iepuri și cobai, rezultatele demonstrând obținerea unei imunități durabile de peste 2 ani de zile (49).

Bibliografie

1. Aldrige K.E .: Differences in the *in vitro* inhibitory and bactericidal activity of cefoxitin, cefotetan and penicillin G against *Bacteroides fragilis* group isolates. Comparison of time-kill kinetic studies with MIC values; *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1990, 12, 311-316.
2. Antonelli D., Kustrup J.F. jr.: Largebowel obstruction due to intrauterine device: associated pelvic inflamatory disease; *Am. Surgeon*, 1999, 65, 12, 1165-1166.
3. Appellbaum P.C., Spangler S.K., Pankuch G. *et al.*: Properties of a betalactamase from a strain of *Clostridium clostridiuforme*; *J. Antimicrob. Chemother.*, 1994, 33, 33-40.
4. Appelbaum P.C., Philippon A., Jacobs R. *et al.*: Characterization of betalactamases from non *Bacteroides fragilis* group *Bacteroides* spp belonging to seven species and their role in betalactam resistance; *Antimicrobial Agents Chemother.*, 1990, 34, 2169-2176.
5. Ardeleanu J.: Bacteriile anaerobe în patologia ginecologică și obstetricală; *Bacteriol.*, București, 1983, 28, 141-145.
6. Atad J., Hallak H., Sharon A. *et al.*: Pelvic actinomycosis. Is long-term antibiotictherapy necessary?; *J. Reprod. Med.*, 1999, 44, 11, 939-944.

7. Balş M.: *Laboratorul clinic în infecţii*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1982.
8. Baron E.J., Bennion R., Thompson J. *et al.*: A microbiological comparison between acute and complicated appendicitis; *Clin. Inf. Dis.*, 1992, 14, 227-231.
9. Bennion R.S., Thompson J.E., Baron E.J.: Gangrenous and perforated appendicitis with peritonitis: treatment and bacteriology; *Clin. Ther.*, 1990, 12 (Suppl. C), 31-44.
10. Beytout J., Gourdon F., Laurichesse H. *et al.*: Infectious extradigestives a *Bacteroides fragilis*; *Med. Mal. Infect.*, 1996, 26 (nr. special), 230-238.
11. Bittner J.: Metodă simplă pentru realizarea condiţiilor de anaerobioză generală; *Rev. Microbiologie*, Bucureşti, 1975, 1, 55-59.
12. Bocşan I.S.: *Epidemiologia practică pentru medicii de familie*; sub red.: Bocşan I.S., Ed. Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 1999.
13. Borriello S.P.: Clostridial disease of the gut; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 20, S242-S250.
14. Brook I.: Recovery of anaerobic bacteria from clinica specimens in 12 years at two military hospitals; *J. Clin. Microbiol.*, 1988, 26, 1181-1188.
15. Buiuc D.: *Microbiologie clinică*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1998.
16. Busch D.F.: Anaerobes in infections of the head, neck, ear, nose, and throat; *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, S115-S122.
17. Buisson Y.: Les infections nosocomiales. Ecologie microbienne et prévention des infections; *Lettre infectiol.*, 1993, 8, 16, 11-12.
18. Castraglioulo I., LaMont J.T.: Pathophysiology, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection; *Keio J. Med.*, 1999, 48, 4, 169-174.
19. Chalfine A.: Infections intraabdominales à anaérobies: apport des modèles animaux; *Med. Mal. Infect.*, 1996, 26 (nr. special), 220-223.
20. Chalfine A., Carlet J., Mokhou J.M., Dazza F.E.: Ecologie microbienne des péritonites communautaires et des péritonites nosocomiales; *Ann. Fr. Anesth. Rea.*, 1993, 12 (suppl.), R 215.
21. Chiang C.W., Chiang Y.L., Low P.J.: Actinomycosis imitating nasopharingeal carcinoma; *Annals Oto. Rhinol. Laringol.*, 2000, 109, 605-607.
22. Chiotan M.: *Boli infecţioase*; Ed. Shik, Bucureşti, 1998.
23. Cohen S.H., Tang Y.J., Silva J. jr.: Analysis of the pathogenity locus in *Clostridium difficile* strains; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 2, 659-663.
24. Collee J.G.: Concept of anaerobic infection in relation to prevention and management; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1985, 46 (Suppl.), 82-88.
25. Drăgan M.: *Actualităţi în boli infecţioase*; Ed. Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 1998.
26. Drăgan M., Mihordea M.: Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul antibacterian al infecţiilor odontogene; *Medicina modernă*, 1996, III, 7, 355-360.
27. Dubreuil L., Beuscart C.: Anaérobies strictes: intérêt des inhibiteurs de bétalactamase – comparaison des activités antibacteriennes des associations inhibitrices de betalactamase-betalactamines; *Med. Mal. Infect.*, 1993, 23 (nr. special), 22-30.
28. Duca E., Duca M., Furtunescu G.: *Microbiologie medicală*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1979.
29. Dimitriu Şt., Teodorovici Gr., Ivan A.: *Boli infecţioase şi epidemiologie*, Litografia I.M.F. Iaşi, 1986.
30. Duirocher A., Fourrier F., Chopin C. *et al.*: Cellulites et gangrènes gaseuses: à propos de 100 observations; *Med. Mal. Infect.*, 1980, 10, 127-132.
31. Eme A., Acar J.F., Goldstein F.W.: *Bacteroides fragilis* resistant to metronidazole; *J. Antimicrobial. Chemother.*, 1983, 12, 523-524.
32. Finegold S.M., Baron E.J., Wexler H.M.: *A clinical guide to anaerobic infections;* Wadsworth Anaerobes Slaboratory, Star Publishing Company, Belmont, CA, 1992.
33. Finegold S., Bartlett J., Chow A. *et al.*: Management of anaerobic infections; *Ann. Intern. Med.*, 1985, 83, 375-389.
34. Finegold S.: Treatment of anaerobic infections: an overview; *Scand. J. Inf. Dis.*, 1985, 46 (suppl.), 89-95.
35. Finegold S.M.: Anaerobic bacteria: general concepts. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, New York, 2000, 2519-2537.
36. Freichlag J.A., Ajalat G., Busutil R.W.: Treatment of necrotizing soft tissue infections: the need for a new approach; *Am. J. Surg.*, 1985, 149, 751-755.
37. Freeman H.P., Oluwole S.F., Ganepola G.A.: Necrotizing fasciitis; *Am. J. Surg.*, 1984, 142, 377-383.
38. Fujita J., Hirata J., Hoshino T. *et al*: A case of renal actinomycosis Japan; *J. Urol.*, 1999, 90, 10, 843-846.
39. Gerding D.N.: *Clostridium difficile* – associated diarrhea and colitis; *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 1995, 16, 459-463.
40. Goldstein E.J.C., Citroin D.M., Cherubin C.E., Hillier S.L.: Comparative susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group species and other anaerobic bacteria to meropenem, piperacillin, cefoxitin, ampicillin-sulbactam, clindamycin and metronidazole; *J. Antimicrobial Chemother.*, 1993, 31, 363-372.
41. Gorbach S.L., Mac Gowan: Anaerobic in mixed infections; *J. Infect. Dis.*, 1993, 144, 181-186.
42. Gray J.E. *et al.*: Screening of nosocomial bacteremia; *Pediatrics*, 1995, 95, 2, 225-230.

43. Guilbert M.: La bactériologie des péritonites; *Med. Mal. Infect.*, 1995, 95, 2 (nr. special), 42-54.
44. Haddy R.I., Nadkarni D.D., Mann B.L. *et al.*: Clostridial bacteremia in this community hospital; *Scand. J. Infect. Dis.*, 2000, 32, 1, 27-30.
45. Heldberg M., Lindqvist L., Tuner K., Nord C.E.: Effect of clavulanic acid, sulbactam and tazobactam on three different betalactamases from *Bacteroides uniformis*, *Clostridium butyricum* and *Fusobacterium nucleatum*; *J. Antimicrob. Chemother.*, 1992, 30, 17-25.
46. Hofstad T.: Pathogenity of anaerobic Gram-negative rods: possible mechanisms; *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 189-199.
47. Hopkins J.A., Lee J.C.H., Wilson S.E.: Susceptibility of intra-abdominal isolates at operation. A predictor of postoperative infection; *Am. Surg.*, 1993, 59, 791-796.
48. Hurlbut S., Cuchural G.J., Tallz F.P.: Imipenem resistance in *Bacteroides distasonis* mediated by a novel beta-lactamase; *Antimicrobial Agents Chemother.*, 1990, 34, 117-120.
49. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*; Ed. Polirom Iaşi, 1995.
50. Jacobs M.R., Spangler S.K., Applebaum P.C.: Susceptibility of *Bacteroides non-fragilis* and *Fusobacterium* to amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, ticarcillin, ticarcillin-clavulanate, cefoxitin, imipenem and metronidazole; *Eur. J.Microbiol. Infect. Dis.*, 1990, 9, 417-421.
51. Johnson S.: Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals; *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 1615-1650.
52. Kasper D.L., Zalenik D.F.: Gas gangrene, antibiotic associated colitis and other clostridial infections. În: *Principles of internal medicine*; Harrison T.R. (coord.), ediţia a XV-a, Ed. E. Brauwald, 2001, 922-927.
53. King A., Boothman C.: Comparative *in vitro* activity of meropenem on clinical isolates from the United Kingdom; *J. Antimicrobial Chemother.*, 1993, 24 (Suppl. A), 31-45.
54. Krohn M.A.: The genital flora of women with intraamniotic infection; *J. Infect. Dis.*, 1995, 171, 6, 1475-1481.
55. Kyne L.: Asymtomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A; *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 390-395.
56. Lazrek M., Barraud D.: Septicémie post-angineuse à *Fusobacterium necrophorum*; *Med. Mal. Infect.*, 1996, 26, 10, 861-863.
57. Laisne M.J.: Prévention des péritonites postopératoires; *Med. Mal. Infect.*, 1995, 25 (nr. special), 78-85.
58. Legras B., Weber M.: Estimation des conséquences des infections nosocomiales selon la sévérité des maladies; *Resp.*, 1995, 43, S1, 40-43.
59. Leppard B.J., Seal D.V.: The value of bacteriology and serology in the diagnosis of necrotizing fasciitis; *Br. J. Dermatol.*, 1983, 109, 37-44.
60. Leroy O.: Les infections hospitalières; *Lettre Infectiol.*, 1994, 20, 640-644.
61. Levy P., Boudet M.J., Perniceni T. *et al.*: Spontaneus gas gangrene of the pancreas caused by *Clostridium perfringens*; *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1999, 23, 11, 1248-1250.
62. Loesche W.J.: Bacterial mediators in periodontal disease; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 16 (Suppl.4), 304-308.
63. Lorber B.: Gas gangrene and other Clostridium – associated diseases. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, New York, 2000, 2549-2561.
64. Lorber B.: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* and *Fusobacterium* species (and other medically important anaerobic gram-negative bacilli). În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, New York, 2000, 2561-2570.
65. Mascini E.M., Varhoef J.: Anaerobic cocci. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, New-York, 2000, 2000, 2570-2573.
66. Mascini E.M., Varhoef J.: Anaerobic gram-positive nonsporulating bacilli. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, New York, 2000, 2573-2575.
67. Mănescu S.: *Microbiologie sanitară*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1989.
68. Mathieu D., Nevière R., Charnon J.L., Wattel F.: La gangrène gaseusse: une vieille ennemie qui n'a toujours pas disparu; *Lettre Infectiol.*, 1993, 8, 15, 488-493.
69. Mathieu D., Nevière R., Chagnon J.L., Lebleu N.: Les infections anaérobies de la peau et des tissus sous-cutanés; *Lettre Infectiol.*, 1995, Numéro hors-série, 33-41.
70. Mc Namara M.J., Pasquale M.D., Evans S.R.T.: Acute appendicitis and the use of intraperitoneal cultures; *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1993, 177, 392-397.
71. Montravers P., Maulin L.: Choix de l'antibiothérapie des péritonites: données expérimentales; *Med. Mal. Infect.*, 1995, 25 (nr. special), 121-127.
72. Monteil H.: Position taxonomique de *Bacteroides fragilis* au sein des bacilles à Gram négatif anaérobies; *Med. Mal. Infect.*, 1996, 26 (nr. special), 151-159.
73. Mory F.: Épidémiologie des bacteriemis à *Bacteroides* du groupe fragilis dans deux CHU français; *Med. Mal. Infect.*, 1996, 26 (nr. special), 168-172.
74. Nord C.E., Lindmark A., Persson I.: A new betalactamse from *Fusobacterium varium*; *Program Abstr. 33rd Intersei Conf. Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, Abstr. 192.
75. Onderdonk A.B., Weinstein M., Sullivan N.M. *et al.*: Experimental intraabdominal abcesses in rats: quantitative bacteriology of infected animals; *Infect. Immun.*, 1974, 10, 1256-1259.

76. Patey O., Varon E., Prazuck T. *et al.*: Multicentre survey in France of the antimicrobial susceptibility of 416 blood culture isolates of the *Bacteroides fragilis* group; *J. Antimicrobial Chemother.*, 1994, 33, 1029-1034.
77. Patey O.: Épidémiologie des infections à *Bacteroides fragilis*: données chez les sujets infectés par le VIH. Données chez l'enfant; *Med. Mal. Infect.*, 1996, 26 (nr. special), 173-181.
78. Pean Y.: Les infections chirurgicales; *Lettre Infectiol.*, 1994, 9, 1-2, 38-40.
79. Petrillo T.M., Beck-Sague C.M., Songer J.G. *et al.*: Enteritis necroticans (pigbel) in a diabetic child; *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 17, 1250-1253.
80. Pourriat J.L.: Infections intra-abdominales place de l'Augmentin; *Lettre Infectiol.*, 1995, hors-série, 27-28.
81. Podglajen I.: Résistance de *Bacteroides fragilis* aux carbapénèmes: bases moléculaires, fréquence; *Med. Mal. Infect.*, 1996, 26 (nr. special), 208-213.
82. Safran E., Didier P. *et al.*: Application à la surveillance des infections hospitalières; *Rev. Méd. Suisse-Romande*, 1994, II, 2, 1035-1043.
83. Sedallian A.: Isolement et identification des bactéries anaérobies strictes; *Med. Mal. Infect.*, 1990, 20, 83-88.
84. Sedallian A.: *Bacteroides fragilis.* Fréquence d'isolement dans les produits pathologiques; *Med. Mal. Infect.*, 1996, 26 (nr. special), 160-168.
85. Sebald M.: Déterminants de la pathogénicité de *Bacteroides fragilis*; *Med. Mal. Infect.*, 1996, 26 (nr. special), 182-192.
86. Sefer M.: *Diagnosticul microbiologic în policlinică*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1980.
87. Shah H.N., Collins D.M.: *Prevotella*, a new genusto include *Bacteroides melaninogenicus* and relates species formerly classified in the genus *Bacteroides*; *Int. Syst. Bacteriol.*, 1990, 40, 205-208.
88. Soto-Hernandez J.L., Morales V.A., Lara-Giron J.C. *et al.*: Cranial epidural empyeme with osteomyelitis caused by actinomyces, CT, and MRI appearance; *Clin. Imag.*, 1999, 23, 4, 209-214.
89. Styrt B., Gorbach S.L.: Recent developments in the understanding of the pathogenesis and treatment of anaerobic infections; *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 240-246, 298-302.
90. Teodorovici G.: *Epidemiologia bolilor transmisibile*; Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.
91. Teodorovici G., Ivan A.: Locul infecţiilor nosocomiale în patologia actuală. În: *Orientări în epidemiologia contemporană*; Ed. Junimea, Iaşi, 1981, 61-106.
92. Tudor V.: Toxiinfecţie alimentară cu *Clostridium perfringens*; *Microbiologia*, Bucureşti, 1973, 2, 125-129.
93. Voiculescu G.M.: *Boli infecţioase*, vol. I, II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990.
94. Voiculescu M.: La fréquence des bactéries anaérobies dans l'étiologie des septicémies au point de départ appareil génital féminin; *Biology and Pathology of Anaerobic Bacteria*; Symp., Bucureşti, 1975, 303-309.
95. Voiculescu M.: Date noi despre vechea lume a anaerobilor; *Viaţa Medicală*, Bucureşti, 1973, 21, 961-965.
96. *** Recommendations of the hospital infection control practices. Advisory committee (HICPAC); *MMWR*, 1996, 44, 12, 1-9.

Actinomicoza

Aurel Ivan

Date generale

Actinomicoza (vezi şi gangrena gazoasă şi alte infecţii cu anaerobi) este o boală infecţioasă cu evoluţie lentă, caracterizată prin formaţiuni nodulare care pot fistuliza, cu localizare în zona cervicofacială, în plămâni, organele abdominale, pelviene, sistemul nervos central; uneori infecţia se poate generaliza. Actinomicoza la bovine a fost descrisă pentru prima dată, în 1877 de Harz, iar la oameni de Israel, care a descoperit agentul etiologic ce-i poartă numele: *Actinomyces israelii*, bacterie anaerobă care, o perioadă lungă de timp, a fost considerată fung patogen (25, 40, 54, 55, 66). În 1890, Bostroem a reuşit cultivarea unui agent responsabil de actinomicoză, dar pe care îl considera capabil să producă infecţii exogene, îndeosebi la agricultori. Ulterior, s-a stabilit că actinomicoza este produsă pe cale endogenă, iar actinomicetele nu pot fi izolate din natură (54).

Actinomicoza umană, deşi predominant sporadică, are o prezenţă universală şi poate afecta, în anumite condiţii, oricare dintre structurile organismului; deseori, se produc confuzii cu formaţiuni neoplazice. Utilizarea largă a antibioticelor a redus incidenţa şi prevalenţa actinomicozei, în majoritatea ariilor geografice, dar multitudinea speciilor de *Actinomyces* izolate, în ultimul timp, fac din această infecţie o maladie cu etiologie polimicrobiană care ridică tot mai multe probleme privind diagnosticul şi terapia. Incidenţa reală a actinomicozei nu este cunoscută. Studiile epidemiologice au evidenţiat valori de aproximativ 1 la 100.000 locuitori atât în Europa, cât şi în America de Nord. Se estimează că, în zonele şi în populaţiile defavorizate socioeconomic, cu o igienizare precară a cavităţii bucale şi o asistenţă medicală deficitară, incidenţa actinomicozei este de cel puţin zece ori mai mare (23, 54, 55, 61).

Agentul etiologic

Actinomyces israelii face parte din genul *Actinomyces*, familia *Actinomycetaceae*, ordinul *Actinomycetales*, în care sunt incluse bacterii anaerobe, Gram pozitiv, care nu posedă membrană nucleară, sunt acoperite cu un perete mucopeptidic, iar creşterea lor este inhibată de penicilină, tetraciclină şi alte antibiotice (54, 55, 61, 67). Boala la om este produsă de *Actinomyces israelii* şi, mult mai rar, de *Actinomyces odontolyticus, A. viscosus, A. naeslundii, A. meyeri* şi *Propionibacterium propionicum*. Variatele specii de *Actinomyces* se găsesc ca floră saprofită în cavitatea bucală (45),

multiplicându-se în leziunile dento-parodontale și amigdaliene. Recent, s-au izolat de la om sau alte specii de *Actinomyces: A. europaeus, Arcanobacterium-Actinomyces pyogenes, Arcanobacterium-Actinomyces bernardiae, Actinomyces neuii, A. radingae, A. graevenitzii* și *A. turicensis* (21, 22, 24, 68). *Actinomyces israelii* se prezintă, cel mai frecvent, sub formă de filamente dispuse radiar, cu ramificații în T sau Y. Uneori se întâlnesc forme bacilare, cocobacilare și difteriale. În culturi sau în puroiul leziunilor tisulare, se prezintă, la microscop, sub forma unor particule galbene („granule de sulf"). Actinomicetele sunt anaerobe sau microaerofile, cresc pe medii lichide sau solide îmbogățite; speciile se diferențiază prin mai multe caractere de cultură și toate sunt sensibile la multe tipuri de substanțe antibacteriene (penicilină, eritromicină, tetraciclină, cefoxitină, cloramfenicol, cotrimoxazal etc.) (4, 6, 13, 38, 40, 41).

Procesul epidemiologic

Actinomicoza se caracterizează printr-un proces epidemiologic cu un polimorfism accentuat, în acord cu cel clinic.

Sursa de agent patogen este reprezentată de *omul bolnav*, cu forme localizate sau diseminative, care poate elimina actinomicete o dată cu produsele patologice evacuate prin căile naturale sau cele create de leziunile supurative. *Omul purtător* de actinomicete este sursa cea mai frecvent întâlnită, deoarece *Actinomyces* colonizează, în mod obișnuit, cavitatea bucală, cu atât mai intens cu cât aici se găsesc leziuni cronice dentare, parodontale și amigdaliene (19, 23, 60). De asemenea, apendicele, cecul, colonul și vaginul sunt zone anatomice cu anaerobioză care favorizează colonizarea intensă a actinomicetelor. Surse extraumane nu au fost semnalate.

Modurile și căile de transmitere. Actinomicetele se transmit îndeosebi prin *modul direct*, în condiții precare de igienă cotidiană. Prin ingestia lichidului oral, bogat în actinomicete, se poate contamina și infecta tubul digestiv. Infecția nu este contagioasă, și deci nu se transmite de la om la om. *Modul indirect* nu poate interveni, deoarece contaminarea căilor de transmitere presupune expunerea acestora la acțiunea oxigenului din atmosferă (25, 40, 54, 55, 66).

Receptivitatea nu este generală, deoarece actinomicetele sunt agenți oportuniști, condiționat patogeni (25, 40, 51, 54). Receptivitatea poate fi crescută la persoanele cu o rezistență generală deficitară și cu imunosupresie și care, la un moment dat, prezintă „porți de intrare" traumatice sau chirurgicale și mai ales când, la acest nivel, apar condiții de anaerobioză sau de microaerofilie, cum este în cazul plăgilor cu țesuturi devitalizate sau al ulcerelor și necrozelor cronice (49, 52). Afectarea mai frecventă a grupurilor de vârstă de peste 10 ani și a bărbaților se explică prin riscurile traumatice la care sunt expuși concomitent cu creșterea prevalenței afecțiunilor buco-dentare, intestinale și vaginale (25, 48, 56).

Semne clinice de recunoaștere

Actinomicetele pot determina manifestări clinice cu un accentuat polimorfism și vizând, cu frecvență și severitate variate, zona oro-cervicală, pleuro-pulmonară și mediastinală, ficatul, organele abdominale și pelviene, sistemul nervos central, musculatura și scheletul; uneori se pot înregistra diseminări cu interesarea concomitentă a mai multor organe (1, 10, 29, 50, 54, 66). *Incubația* are o durată variabilă de zile, săptămâni, luni și chiar ani, după ce un traumatism extern sau intern deschide „poarta de intrare". *Invazia* se caracterizează printr-un debut necaracteristic, care creează dificultăți de diagnostic. În *perioada de stare*, procesul infecțios evoluează lent, trenant, cu o afectare generală nesemnificativă, cu febră moderată, scădere în greutate, leucocitoză cu neutrofilie. Focarele de infecție, cu evoluție cronică, se evidențiază prin apariția de abcese care fistulizează și elimină un puroi cu grunji galbeni și cu tendința de invadare distructivă a zonelor vecine (54, 55, 66). Actinomicoza cea mai frecventă se poate manifesta prin leziuni la nivelul cavității bucale sau în zona cervicală și facială, care pot îmbrăca forme variate de indurație, adesea confundabile cu un neoplasm (26, 30, 53, 58, 65, 70). De aici, prin infecție de vecinătate, se pot semnala otite, sinuzite cu risc de extindere spre sistemul nervos central, cavitatea toracică (17, 39, 50). Pentru perioade lungi de timp nu sunt prezente decât febra, durerea și leucocitoza (2, 11, 36, 63).

Actinomicoza bronhopulmonară și pleurală, cu risc de extindere mediastinală sau spre peretele toracic, durerea toracică, febra, scăderea în greutate și semnele radiologice pot sugera diagnosticul, necesitând diferențierea de pneumoniile cu variate etiologii și uneori de o manifestare neoplazică (3, 5, 8, 9, 12, 28, 32, 37, 59).

Actinomicoza abdominală poate crea dificultăți de diagnostic, întrucât manifestările pot merge de la cele comune, de tip apendicular, până la cele din peritonită, dar frecvent sunt prezente infiltrația tisulară, abcesul și formațiunile pseudotumorale (16, 27, 34, 47, 57). În ficat se poate evidenția prezența unuia sau mai multor abcese, la nivelul rinichilor; frecvent, apar pielonefrita și abcesul perinefretic, iar uneori este afectat tot tractul urogenital (33, 35, 46). Actinomicoza pelvină constituie un risc pentru femeile care utilizează metode empirice de contracepție și la care infecția endometrului se poate extinde difuz în pelvis sau sub formă de abcese tubo-ovariene. Simptomele sunt comune altor localizări și constau în febră, scădere în greutate, dureri abdominale și scurgeri vaginale (15, 18, 54, 66). La nivelul sistemului nervos central, actinomicoza este întâlnită rar, sub formă de abces unic sau multiplu. Au fost semnalate și cazuri de meningită, infecția spațiilor epi- sau subdural, sindrom al sinusului cavernos sau ruptura de carotidă (14, 20, 31). Oasele pot fi infectate cu actinomicete posttraumatic sau pe cale hematogenă, situație în care evoluția este trenantă, cu distrucții și cu absența neoformației osoase. Periostita sau osteomielita acută sau cronică a fost, de asemenea, semnalată (54, 66). Pielea, țesutul subcutanat, mușchii și aparatul lacrimal pot fi afectate sub diferite forme (7, 42, 43, 62). Actinomicetele diseminate pe cale hematogenă pot determina infecții localizate în mai multe organe, îndeosebi sub forma unor noduli multipli a căror prezență poate rămâne mult timp asimptomatică, creând dificultăți pentru diagnostic (17, 54, 55, 66). Evoluția actinomicozei poate avea o severitate diferită în raport cu localizarea infecției, forma pulmonară și septicemică având un prognostic adesea rezervat (25, 54, 55, 66).

Prevenția

Măsurile de *prevenție generală* sunt singurele disponibile în prezent, incluzând activități educaționale populaționale pentru a asigura evitarea colonizării cu actinomicete, în primul rând a cavității buco-faringiene, printr-o igienizare cotidiană corectă. Populația va fi informată asupra faptului că actinomicoza cea mai frecventă este cea orală și cervicofacială, care poate fi asociată unor tratamente stomatologice, traumatismelor și intervențiilor chirurgicale. De la acest nivel, actinomicetele pot fi transferate prin mecanisme variate spre plămâni, abdomen, pelvis, sistemul nervos central și în alte zone anatomice. De asemenea, se va asigura o protecție deosebită persoanelor cu imunosupresie, receptorilor de transplant sau acelora cu intervenții chirurgicale gastrointestinale, cu diverticulită, apendicită sau alte afecțiuni cronice (10, 16, 25, 54, 61, 62, 65). Prevenția actinomicozei va ține seama de polimorfismul clinic și de prezența unei variate flore microbiene asociate care creează obstacole în depistarea precoce a persoanelor cu risc și a acelora cu diferite localizări ale actinomicetelor.

Prevenția specială, realizată sub supraveghere medicală, poate include utilizarea unor produse cu efect antimicrobian recunoscute ca active împotriva actinomicetelor, pentru protecția persoanelor cu risc aparținând grupurilor menționate (6, 38, 44, 69). *Prevenția specifică*, orientată spre obținerea unor vaccinuri, se află în stadiul de experiment și are în vedere protecția, în viitor, a grupurilor cu risc major. Se află în desfășurare și cercetări pentru realizarea unor vaccinuri prevențional-terapeutice, având în vedere natura evoluției cronice, atipice, a diferitelor localizări ale infecției ca variate specii de *Actinomyces*.

Bibliografie

1. Apotheloz C., Regamey C.: Disseminated infection due to *Actinomyces meyeri*: case report and review; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 22, 621-625.
2. Balatsouras D.G., Kaberas A.K., Eliopoulos P.N. *et al.*: Cervico-facial actinomycosis presenting as acute upper respiratory tract; *J. Laryngol. Otol.*, 1994, 108, 801-803.
3. Bassiri A.G., Girgis R.E., Theodore J.: *Actinomyces odontolyticus* thoracopulmonary infections. Two cases in lung and heart-lung transplant recipients and a review of the literature; *Chest.*, 1996, 109, 1109-111.
4. Băcanu C.: Observații asupra diagnosticului de laborator și a etiopatogeniei actinomicozei; *Arch. Roum. Path. Exp.*, 1960, 19, 2-8.
5. Bentley E., Ostransky D.: Unusual manifestations of thoracic actiomycosis; *J. Am. Osteoparth. Assoc.*, 1994, 94, 249-253.
6. Bennhoff D.F.: Actinomycosis: diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases; *Laryngoscope*, 1984, 93, 1198-1217.
7. Brazier J.S., Hall V.: *Propionibacterium propionicum* and infections of the lacrimal apparatus; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, 892-894.
8. Cedan I., Klapholz A., Talawera W.: *Pulmonary actinomycosis.* A cause of endobronchial disease in a patient with AIDS; *Chest.*, 1993, 103, 1886-1888.
9. Coodley E.L., Yoshinaka R.: Pleural effusion as a the major manifestation actinomycosis; *Chest.*, 1994, 106, 1615-1617.
10. Cohen O.J., Keiser J.K., Pallner J. *et al.*: Prosthetic joint infection with *Actinomyces viscosus*; *Infect. Dis. Clin. Pract.*, 1993, 2, 349-351.
11. Cope Z.: Visceral actinomycosis; *BMJ*, 1949, 1, 1311-1316.
12. Dalhoff K., Wallner S., Finck C. *et al.*: Endobronchial actinomycosis; *Eur. Respir. J.*, 1994, 7, 1189-1191.
13. Das D.K.: Actinomycosis in fine needle aspiration cytology; *Cytopathology*, 1994, 5, 243-250.
14. David C., Brasme L., Peruzzi P. *et al.*: Intramedullary abscess of the spinal cord in a patient with a right-to-left shunt: case report; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24, 89-92.
15. Dawson J.M., O'Riordan B., Chopra S.: Ovarian actinomycosis presenting as acute peritonitis; *Aust. N.Z.J. Surg.*, 1992, 62, 161-163.
16. Dayan K., Neufeld D., Zissin R. *et al.*: Actinomicosis of the large bowel: unusual presentations and their surgical treatment; *Eur. J. Surg.*, 1996, 162, 657-660.
17. Fife T.D., Finegald S.M., Grennan T.: Pericardial actinomycosis: case report and review; *Rev. Infect. Dis.*, 1991, 13, 120-126.
18. Fiorino A.S.: Intrauterine contraceptive device-associated actinomycotic abscess and *Actinomyces* detection on cervical smear; *Obst. Gynec.*, 1996, 87, 142-149.
19. Figures K.H., Douglas C.W.I.: Actinomycosis associated with a root-treated tooth: report of a case; *Int. Endod. J.*, 1991, 24, 326-329.
20. Freidman H.D., Evangelisti P.A., Emko P.: Postoperative carotid artery rupture caused by *Actinomyces* infection; *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 1996, 114, 145-147.
21. Funke G., von-Graevenitz A.: Infections due to *Actinomyces neuii* (former „CDC coryneform group 1" bacteria); *Infection*, 1995, 23, 73-75.
22. Funke G., Alvarez N., Pascual C. *et al.*: *Actinomyces europaeus sp. Nov.* isolated from human clinical specimens; *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1997, 47, 687-692.
23. Gaffney R., Harrison M., Walsh M. *et al.*: The incidence and role of *Actinomyces* in recurrent acute tonsillitis; *Clin. Otolaryng.*, 1993, 18, 268-271.
24. Gahrn-Hansen B., Frederiksen W.: Human infections with *Actinomyces pyogenes* (*Corynebacterium pyogenes*); *Diagn. Microb. Infect. Dis.*, 1992, 15, 349-354.

25. Golăescu M., Valeriu A., Barbu D. *et al.*: Actinomicoza umană. Date generale şi prezentarea a 5 cazuri clinice; *Viaţa Medicală*, Bucureşti, 1980, 27, 403-408.
26. Guermazi A., De-Kerviler E., Welker Y. *et al.*: Pseudotumoral vesical actinomycosis; *J. Urol.*, 1996, 156, 2002-2004.
27. Ha H.K., Lee H.J., Kim H. *et al.*: Abdominal actinomycosis: computed tomography findings in 10 patients; *AJR Am. J. Roentgenol.*, 1993, 161, 791-794.
28. Hagan M.E., Klotz S.A., Bartholomeu W. *et al.*: Actinomycosis of the trachea with acute tracheal obstruction; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 22, 1126-1127.
29. Hennrikus E.F., Pederson L.: Disseminated actinomycosis; *West. J. Med.*, 1987, 147, 201-204.
30. Hinnie J., Jaques B.C., Bell E. *et al.*: Actinomycosis presenting as carcinoma; *Postgrad. Med. J.*, 1995, 71, 749-750.
31. Holland N.R., Deibert E.: CNS actinomycosis presenting with bilateral cavernous sinus syndrome; *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1998, 64, 4-7.
32. Hsieh M.J., Liu H.P., Chang J.P. *et al.*: Thoracic actinomycosis; *Chest.*, 1993, 104, 366-370.
33. Jani A.N., Casibang V., Mufarrij W.A.: Disseminated actinomycosis presenting as a testicular mass: a case report; *J.Urol.*, 1990, 143, 1012-1014.
34. Jain B.K., Sehegal V.N., Jagdish S. *et al.*: Primary actinomycosis of the breast: a clinical review and a case report; *J. Dermatol.*, 1994, 21, 497-500.
35. Kasano Y., Tanimura H., Yamaue H. *et al.*: Hepatic actinomycosis infiltrating the diaphragm and right lung; *Am. J. Gastroent.*, 1996, 91, 2418-2420.
36. Kingdom T.T., Tami T.A.: Actinomycosis of a nasal septum in a patient infected with the HIV; *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 1994, 111, 130-133.
37. Kiunear W.J.M., MacFardane J.T.: A survey of thoracic actinomycosis; *Respir. Med.*, 1990, 84, 57-59.
38. Koutelis A., Petrochilos J., Bassaris H.: Successful treatment of thoracic actinomycosis with ceftriaxone; *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 19, 161-163.
39. Lam S., Samraj J., Rahman S. *et al.*: Primary actinomycotic endocarditis: case report and review; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 16, 481-485.
40. Leonardy V.: Genul *Actinomices*. În: *Bacteriologie medicală*; sub red. V. Bîlbîie, N. Pozsgi, Ed. Medicală, Bucureşti, 1985.
41. Lewis R., Mckenzie D., Bagg J. *et al.*: Experience with a novel selective medium for isolation of *Actinomyces spp.* from medical and dental specimen; *J. Clin. Microb.*, 1995, 33, 1613-1616.
42. Liaudet L., Erard P., Kaeser P.: Cutaneous and muscular abscess secondary to *Actinomyces meyeri* pneumonia; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 22, 185-187.
43. Liu C.J., Chang K.M., Ou C.T.: Actinomycosis in a patient treated for maxillary osteoradionecrosis; *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 1988, 56, 251-253.
44. Macfarlane D.J., Tucker G., Kemp R.J.: Treatment of recalcitrant actinomycosis with ciprofloxacin; *J. Infect. Dis.*, 1993, 27, 177-180.
45. Merle-Melet M., Mory F., Stempfel B. *et al.*: *Actinomyces naeslundii* acute cholecystitis and carcinoma of the gallblader; *Am. J. Gastroent.*, 1995, 90, 1530-1532.
46. Miyamoto M.I., Fang F.C.: Pyogenic liver abcess involving *Actinomyces*: case report and review; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 16, 303-309.
47. Nye F.J.: Primary abdominal actinomycosis; *J. Infect. Dis.*, 1993, 27, 105-107.
48. Ochiai K., Kurita-Ochiai T., Kamino Y. *et al.*: Effect of coaggregation on the pathogenicity of oral bacteria; *J. Med. Microb.*, 1993, 39, 183-190.
49. Ossorio M.A., Fields C.L., Byrd R.P. *et al.*: Thoracic actinomycosis and human HIV infection; *South.Med. J.*, 1997, 90, 1136-1138.
50. Reddy I., Fergusoin D.A., Sarubbi F.A.: Endocarditis due to *Actinomyces pyogenes*; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25, 1476-1478.
51. Riven M., Marcen R., Aguilera A. *et al.*: Facial actinomycosis in a renal transplant patient; *Nephron.*, 1994, 68, 149-151.
52. Roussel T.J., Olson R., Rice T. *et al.*: Chronic postoperative endophthalmitis associated with *Actinomyces* species; *Arch. Ophthalmol.*, 1991, 109, 60-62.
53. Roth M., Montone R.T.: Actinomycosis of the paranasal sinuses: a case report and review; *Otolaryng. Head. Neck. Surg.*, 1996, 114, 418-421.
54. Russo T.A.: Agents of actinomycosis. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2645-2654.
55. Russo T.A.: Actinomycosis. În: *Principles of Internal Medicine*; T.R. Harisson, ediţia a XV-a, vol. 1, McGraw-Hill, 2001, 1008-1011.
56. Sakellariou P.L.: Periapical actinomycesis: report of a case and review of the literature; *Endod. Dent. Traumatol.*, 1996, 12, 151-154.
57. Scoutelis A., Panagopoulos C., Kalfarentzos F. *et al.*: Intramural gastric actinomycosis; *South. Med. J.*, 1995, 88, 647-650.
58. Scott A., Stansbie J.M.: Actinomycosis presenting as a nasopharyngeal tumour: a case report; *J. Laryngol. Otol.*, 1997, 111, 163-166.
59. Sharma B.S., Banerjee A.K., Sobti M.K. *et al.*: Actinomycotic brain abcess; *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 1990, 92, 373-376.

60. Slack J.: The source of infection in actinomycosis; *J. Bact.*, 1942, 43, 193-209.
61. Smego R.A., Foglia G.: Actinomycosis; *Clin. Infect. Dis*, 1998, 26, 1255-1259.
62. Takeda H., Mitsuhashi Y., Kondo S.: Cutaneous disseminated actinomycosis in a patient with acute lymphocytic leukemia; *J. Dermatol.*, 1998, 25, 37-40.
63. Tarabichi M., Schiloss M.: Actinomycosis otomastoiditis; *Arch. Otolaryng. Head. Neck. Surg.*, 1993, 119, 561-563.
64. Vandevelde A.G., Jenkins S.G., Hardy P.R.: Sclerosing osteomyelitis and *Actinomyces naeslundii* of surrounding tissues; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 20, 1037-1039.
65. Vazquez A.M., Marti C., Renaga I. *et al.*: Actinomycosis of the tongue associated with human AIDS: a case report; *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1997, 16, 879-881.
66. Voiculescu M.Gh.: Actinomicoza. În: *Boli infecţioase*, sub red. M.Gh. Voiculescu, vol. 2, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 551-555.
67. Weed L.A., Baggenstoss A.H.: Actinomycosis: a pathologic and bacteriologic study of twenty-one fatal cases; *Am. J. Clin. Pathol.*, 1949, 19, 201-216.
68. Wust J., Stubbs S., Weiss N. *et al.*: Assignment of *Actinomyces pyogenes*-like (CDC coryneform group E) bacteria to the genus *Actinomyces* as *Actinomyces radingae sp. nov.* and *Actinomyces turicensis sp. nov.*; *Lett. Appl. Microb.*, 1995, 20, 76-81.
69. Yew W.W., Wong P.C., Wong C.F. *et al.*: Use of imipenem in the treatment of thoracic actinomycosis; *J. Infect. Dis.*, 1994, 19, 983-985.
70. Yiotakis J., Tzounakos P., Manolooulos L. *et al.*: Actinomycosis of the thyroid gland masquerading as a neoplasm; *J. Laryngol. Otol.*, 1997, 111, 172-174.

Nocardioza

Aurel Ivan

Date generale

Infecţia cu actinomicete la animale şi oameni a fost semnalată cu aproape două secole în urmă, dar agentul patogen a luat numele *Nocardia* ca urmare a cercetărilor lui Edmond Nocard care, în 1888, a descris actinomicetele aerobe izolate de la bovine. Nocardioza umană a fost semnalată, pentru prima dată, de Eppinger, în 1890, pentru ca apoi frecvenţa acestora să crească, reprezentând un pericol pentru gazda umană imunocompromisă, cu o prevalenţă în creştere în toate ariile geografice (4, 9, 15, 16, 17, 31).

Nocardioza este o maladie invazivă produsă de agenţii patogeni din genul *Nocardia* (4, 16, 20, 22). Aceasta are o răspândire universală datorită existenţei unui mare număr de specii cu largă prezenţă, îndeosebi în sol, unde contribuie la dezintegrarea substanţelor organice (5, 16, 26, 31). Anual, în SUA sunt înregistrate peste 1000 de cazuri de nocardioză, dintre care 85% sub forma afecţiunilor pulmonare şi sistemice, cu o interesare tot mai frecventă şi severă a persoanelor cu imunosupresie (11, 18, 24, 27). Letalitatea este, în general, de peste 5%, dar poate avea valori ridicate în nocardioza sistemului nervos central şi la imunosupresaţi (1, 11, 14, 18, 24). În tot mai multe arii geografice a fost semnalată, în ultimii ani, implicarea unor specii de *Nocardia* în producerea infecţiilor nosocomiale (8, 11, 14, 22, 24, 26, 31).

Agentul etiologic

Actinomicetele aerobe constituie un grup mare de bacterii Gram negativ care apar la microscop sub formă filamentoasă şi cultivă uşor pe medii cu lizozim unde produc urează. Cel puţin 12 specii din genul *Nocardia* pot fi analizate cu ajutorul tehnicilor biochimice, cromatografice, moleculare de ribotipare, amplificare ADN ş.a. (19, 32, 37). Dintre acestea, *Nocardia farcinica*, *N. nova*, *N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum* şi *N. eransvalensis* sunt speciile cel mai frecvent implicate în producerea infecţiei la om, inclusiv de tip nosocomial, urmare a inoculării în piele sau diverse ţesuturi şi prin inhalare de pulbere septică (8, 19, 22, 23, 24, 31). Diferitele specii de *Nocardia* se găsesc, în mod obişnuit, ca microorganisme saprofite, în mediul ambiental, supravieţuind perioade îndelungate în produsele patologice provenite de la surse, în solul şi apa contaminate cu acestea (16, 20, 26, 33). *Nocardia farcinica*, *N. nova* şi alte specii incluse în complexul *Nocardia asteroides* produc variate tipuri de infecţii la om în multe ţări ale lumii, pentru ca *N. brasiliensis* şi *N. pseudobrasiliensis* să determine îmbolnăviri în regiunile tropicale, îndeosebi cele din America Centrală. Toate speciile de *Nocardia* pot produce infecţii la animale, cu preponderenţă mastita bovinelor, iar la gazda umană compromisă, inclusiv receptorii de transplanturi, pot determina variate infecţii (1, 11, 17, 18, 20, 22, 33). Virulenţa actinomicetelor din genul *Nocardia* este dependentă de compoziţia chimică şi natura ultrastructurilor din peretele celular. Astfel, glicolipidele prezente în peretele celular al multor specii de actinomicete, inclusiv din genul *Nocardia*, au relaţii directe cu virulenţa, imunogenitatea şi comportamentul în prezenţa fagocitelor. Speciile de *Nocardia*, forma L, cu deficienţe structurale ale peretelui celular, se izolează frecvent de la oameni şi animale, cu manifestări severe ale infecţiei. În cazul speciilor de *Nocardia* s-au observat variaţii ale virulenţei şi imunogenităţii de la o tulpină la alta, iar cele de tip L pot include şi tulpini mai puţin virulente a căror existenţă explică recăderile târzii ale infecţiei. Tulpinile virulente aparţinând speciilor din complexul *Nocardia asteroides* sunt capabile să evite fagocitarea şi să devină forme L, în stare să rămână viabile în macrofage (3, 6, 16, 31). Speciile virulente

din complexul *Nocardia asteroides* secretă superoxid dismutaza în mediul de cultivare, comparativ cu cele nevirulente, lipsite de această capacitate, cele dintâi fiind adesea tulpini neuro-invazive. Diversele specii de *Nocardia* se pot izola prin variate tehnici de laborator, din secrețiile căilor respiratorii, produse biopsice cutanate, aspirate din colecții purulente cu diferite localizări și doar în unele cazuri cu bacteriemie, prin hemocultură (2, 7, 30, 35). Metode mai vechi și mai noi pot fi folosite pentru identificarea speciilor de *Nocardia* și pentru evaluarea rezistenței acestora la antibiotice, sulfamide sau decontaminanți chimici (4, 20, 25, 36, 37).

Procesul epidemiologic

Infecțiile determinate de numeroasele specii de *Nocardia* prezintă un proces epidemiologic complex întrucât acestea sunt larg răspândite sub formă saprofită în sol, reziduuri organice și apă (16, 20, 22, 26, 31).

Sursa diferitelor specii de *Nocardia* este reprezentată de omul sau animalele bolnave care contaminează mediul ambiental o dată cu eliminarea produselor patologice (5, 20, 26, 31).

Modul de transmitere poate fi atât *direct*, prin contactul cu sursele umane sau animale, cât și *indirect*, prin intermediul aerului, apei, solului, alimentelor, obiectelor și mâinilor contaminate cu *Nocardia*. Ambele moduri de transmitere pot fi implicate atât în cazurile semnalate în populația generală, cât și în infecțiile nosocomiale. Transmiterea de la animale la om, ca și cea interumană nu au fost semnalate (20, 26, 31).

Receptivitatea este generală, dar deosebit de crescută pentru persoanele la care diferitele specii de *Nocardia* folosesc ca „poartă de intrare" inocularea prin piele sau alte țesuturi ori inhalarea. În mod deosebit, receptivitatea este intensă în cazul receptorilor de transplanturi și, în general, al gazdelor cu o apărare compromisă (4, 11, 14, 18, 29, 31). Imunizarea postinfecție este, în principal, mediată celular; de aceea testele de evaluare serologică se află în stadiul experimental.

Formele de manifestare a procesului epidemiologic sunt predominant sporadice, cu posibilitatea unor izbucniri epidemice de tip nosocomial, interesând îndeosebi pacienții cu imunosupresie (1, 14, 16, 20, 22, 31).

Semne clinice de recunoaștere

Sindroamele cele mai comune determinate de diferite specii de *Nocardia* sunt reprezentate de pneumonie, în general subacută, cu simptome care pot fi semnalate zile sau săptămâni. Aceasta poate evolua mai agresiv încă de la debut, la pacienții imunosupresați. Tusea este simptomul predominant însoțit de expectorație, care poate fi și purulentă. La aceasta se adaugă, în mod variat, febra, anorexia, scăderea în greutate, starea de disconfort general, dispneea, durerile toracice, iar, mai rar, poate fi prezentă hemoptizia. Pneumonia evoluează timp de săptămâni, cu remisiuni și exacerbări (4, 16, 28, 31). Examenul radiologic poate evidenția formațiuni infiltrative, cu dimensiuni și intensități variate, sub forme nodulare unice sau multiple care pot prezenta cavități și pot fi însoțite de apariția empiemului. Pneumonia se poate asocia, în timp, cu pericardita, mediastinita și un sindrom al venei cave. Rareori pot fi semnalate laringita, traheita și bronșita (16, 31, 33). Cu o frecvență semnificativă, *Nocardia* poate determina și manifestări extrapulmonare diseminative în cele mai variate structuri ale organismului: rinichi, oase, mușchi și, îndeosebi, abcese subacute în sistemul nervos central (10, 12, 16, 21, 34). Infecția cu *Nocardia* se poate produce și prin inoculări transcutane urmate de celulită, sindroame limfocutanate sau actinomicetoame, cu variate localizări, cu evoluție trenantă, dar severă, urmată de posibile sechele și chiar deces (13, 16, 20, 31). Deși mai puțin frecventă, *Nocardia asteroides* poate determina cheratita subacută, mai ales posttraumatică (16, 31). Diagnosticul precoce al manifestărilor induse de variatele specii de *Nocardia* este dificil, dar posibil de realizat, utilizând teste serologice, de evidențiere a metaboliților și a ADN (2, 7, 8, 14, 19, 28).

Prevenția

Prevenția generală, predominant educațională, se adresează diferitelor categorii populaționale, care, ocupațional sau prin modul de viață cotidian, se pot infecta cu *Nocardia*, accidental, prin „porțile de intrare naturale", sau traumatic (25, 31). *Prevenția specială* se poate realiza prin administrarea precoce a unor produse antimicrobiene (sulfonamide, trimethoprim, sulfamethoxazole, minociclină, amikacină ș.a.) persoanelor contaminate sau infectate accidental în activități zooveterinare sau medico-sanitare (16, 22, 31, 37). *Prevenția specifică* cu vaccinuri sau Ig specifice se află în stadiul deziderатelor.

Bibliografie

1. Arduino R.C., Johnson P.C., Miranda A.G.: Nocardiosis in renal transplant recipients undergoing immunosuppression with cyclosporine; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 16, 505-512.
2. Ashdown L.R.: An improved screening technique for isolation of *Nocardia* species from sputum specimens; *Pathology*, 1990, 22, 157-161.
3. Beaman B.L.: The cel wall as a determinant of pathogenicity in *Nocardia*; The role of L-forms in pathogenesis. În: *Biological, Biochemical and Biomedical Aspects of Actinomycetes*; Ortiz-Ortiz L., Bojahl L.F., Yakeloff V. (coord.), Fla: Academic, Orlando, 1984, 89-105.
4. Beaman B.L., Boiron P., Beaman L. *et al.*: *Nocardia* and nocardiosis; *J. Med. Vet. Mycol.*, 1992, 39 (Suppl. 1), S317-S331.
5. Beaman L., Beaman B.L.: *Nocardia* species: host-parasite relationships; *Clin. Microb. Rev.*, 1994, 7, 213-264.
6. Beaman B.L., Saubolle M.A., Wallace R.J.: *Nocardia, Rhodococcus, Streptomyces, Oerskovia* and other aerobic actinomycetes of medical importance. În: *Manual of clinical Microbiology*; Murray P., Baron E.J., Pfaller M.A. *et al.* (coord.), ediția a VI-a, ASM, Washington D.C., 1995, 379-399.

7. Biehle J.R., Cavalieri S.J., Felland T. *et al.*: Novel method for rapid identification of *Nocardia spp.* By detection of performed enzymes; *J. Clin. Microb.*, 1996, 34, 103-107.
8. Blumel J., Blumel E., Yassin A.F. *et al.*: Typing of *Nocardia farcinica* by pulsed-field electrophoresis reveals an endemic strain as source of hospital infections; *J. Clin. Microb.*, 1998, 36, 118-122.
9. Boiron P., Provost F., Chevrier G. *et al.*: Review of nocardial infections in France 1987 to 1990; *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.*, 1992, 11, 709-714.
10. Bross J.E., Gordon G.: Nocardial meningitis: case report and review; *Rev. Infect. Dis.*, 1991, 13, 160-165.
11. Broun B.A. *et al.*: Disseminated *Nocardia pseudobrasilliensis* infection in a patient with AIDS in Brazil; *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 28, 144-148.
12. Casty F.E., Wencel M.: Endobronchial nocardiosis; *Eur. Resp. J.*, 1994, 7, 1903-1905.
13. Clark N.M., Braun D.K., Psternak A. *et al.*: Primary cutaneous *Nocardia otitidis-caviarum* infection: case report and review; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 20, 1266-1270.
14. Exmelin L., Malbruny B., Vergnaud M. *et al.*: Molecular study of nosocomial nocardiosis outbreak involving heart transplant recipients; *J. Clin. Microb.*, 1996, 34, 1014-1016.
15. Farina C., Boiron P., Goglio A. *et al.*: Human nocardiosis in northern Italy from 1982 to 1992. Northern Italy Collaborative Group on Nocardiosis; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1995, 27, 23-27.
16. Filice G.A.: Nocardiosis. În: *Principles of Internal Medicine*; T.R. Harisson (coord.), ediția a XV-a, vol. 1, Medical Publishing Division, McGraw-Hill, 2001, 1006-1008.
17. Gheorghiu P.R., Blacklock Z.M.: Infection with *Nocardia* species in Queensland: A review of 102 clinical isolates; *Med. J. Aust.*, 1992, 156, 692-697.
18. Kim J., Minamoto G.Y., Grieco M.H.: Nocardial infection as a complication of AIDS: Report of six casesand review; *Rev. Infect. Dis.*, 1991, 13, 624-629.
19. Laurent F., Carlotti A., Boiron P. *et al.*: Ribotyping: a tool for taxonomy and identification of the *Nocardia asteroides* complex species; *J. Clin. Microb.*, 1996, 34, 1079-1082.
20. Lerner P.I.: Nocardiosis; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 22, 891- 905.
21. Mamelak A.N., Obana W.G., Flherty J.F. *et al.*: Nocardial brain abscesess, treatment and factors influencing outcome; *Neurosurgery*, 1994, 35, 622-631.
22. McNeil M.M., Brown J.M.: The medically important aerobic actinomycetes: Epidemiology and microbiology; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1994, 7, 357-417.
23. McNeil M.M., Brown J.M., Hutwagner L.C. *et al.*: Evaluation of therapy for *Nocardia asteroides* complex infections; *Infect. Dis. Clin. Pract.*, 1995, 4, 287-292.
24. Minamoto G.Y., Sordillo E.M.: Disseminated nocardiosis in a patient with AIDS: diagnosis by blood and cerebrospinal fluid cultures; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 242-248.
25. Murray P.R., Heeren R.A., Niles A.C.: Effect of decontamination procedures on recovery of *Nocardia* spp.; *J. Clin. Microb.*, 1987, 25, 2010-2011.
26. Pier A.C., Fichtner R.E.: Distribution of serotypes of *Nocardia asteroides* from animal, human and environmental sources; *J. Clin. Microb.*, 1981, 13, 548-553.
27. Pickles R.W., Malcolm J.A., Sutherland D.C.: Endobronchial nocardiosis in a patient with AIDS; *Med. J. Aust.*, 1994, 161, 498-499.
28. Provost F., Laurent F., Camacho-Uzcategui L.R. *et al.*: Molecular study of persistence of *Nocardia asteroides* and *N. otitides-caviarum* strains in patients with longterm nocardiosis; *J. Clin. Microb.*, 1997, 35, 1157-1160.
29. Sahathevan M., Harvey F.A., Forbes G. *et al.*: Epidemiology, bacteriology and control of an outbreak of *Nocardia asteroides* infection on a liver unit; *J. Hosp. Infect.*, 1991, 18 (Suppl. A), 473-480.
30. Shawar R.M., Moore D.G., La-Rocco M.T.: Cultivation of *Nocardia* spp. on chemically defined media. Four selective recovery of isolates from clinical specimens; *J. Clin. Microb.*, 1990, 28, 508-512.
31. Sorrell T.C., Iredell J.R., Mitchell D.H.: *Nocardia* Species. În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2637-2645.
32. Steingrube V.A., Brown B.A., Gibson J.L. *et al.*: DNA amplification and restriction endonuclease analysis for differentiation of 12 species and taxa of *Nocardia* including recognition of four new taxa within the *Nocardia asteroides* complex; *J. Clin. Microb.*, 1995, 33, 3096-3101.
33. Thaler F., Gotainer B., Teodori G. *et al.*: Mediastinitis due to *Nocardia asteroides* after cardiac transplantation; *Intensive Care Med.*, 1992, 18, 127-128.
34. Tokumoto J.I.N., Jacobs R.A.: Case report: *Nocardia* osteomyelitis; *Am. J. Med. Sci.*, 1994, 307, 428-433.
35. Wallace R.J., Brown B.A., Blackloc Z. *et al.*: New *Nocardia* taxon among isolates of *N. brasiliensis* associated with invasive disease; *J. Clin. Microb.*, 1995, 33, 1528-1533.
36. Wilson R.W., Steingrube V.A., Brown B.A. *et al.*: Recognition of a *Nocardia transvalensis* complex by resistance to aminoglycosides including amikacin and PCR – restriction fragment length polymorphism analysis; *J. Clin. Microb.*, 1997, 35, 2235-2242.
37. Workman M.R., Philpott-Howard J., Yates M. *et al.*: Identification and antibiotic susceptibility of *Nocardia farcinica* and *N. nova* in the UK; *J. Med. Microb.*, 1998, 47, 85-90.

Tuberculoza

Mircea Ioan Popa

Date generale

Tuberculoza reprezintă o maladie transmisibilă bacteriană, endemică, putând afecta orice organ, localizarea fiind însă pulmonară în aproximativ 80% dintre cazuri (14, 19, 28, 77). Tuberculoza poate fi produsă de germeni cu rezistență multiplă la antibiotice (Multidrug-Resistant Tuberculosis, MDR-TB) atunci când *Mycobacterium tuberculosis* este rezistent cel puțin la hidrazida acidului izonicotinic (izoniazidă, HIN) și la rifampicină (27, 52, 61, 66, 73).

Se consideră că tuberculoza (TB) a apărut inițial ca boală endemică printre animale, iar prima infecție umană ar fi fost produsă de *M. bovis* (16, 80). Epidemia s-a răspândit lent, în toată lumea, o dată cu deplasările persoanelor contaminate. Se poate considera că bacilul tuberculozei a început să producă îmbolnăviri frecvente și severe o dată cu apariția aglomerărilor populaționale, corelate cu un nivel economic scăzut, epidemia de TB fiind numită „marea ciumă albă". În secolele al VII-lea și al VIII-lea, epidemia s-a extins în toată Europa, unde majoritatea populației a fost infectată, iar circa 25% din decesele din acea perioadă aveau drept cauză TB. Epidemia s-a răspândit și la nivelul coloniilor europene din America de Nord. De exemplu, în anul 1800, mortalitatea prin TB era de circa $650^0/_{0000}$. Acest indicator epidemiologic a scăzut la $400^0/_{0000}$ în anii 1860-1870, $188^0/_{0000}$ în 1904 și respectiv $4^0/_{0000}$ în anul 1969. Prevalența TB a atins valoarea maximă în Europa de Vest și Statele Unite ale Americii în secolul al XVIII-lea și începutul secolului al XIX-lea, fiind în această perioadă cea mai frecventă cauză de deces. În timp ce TB reprezenta o problemă deosebit de gravă în America de Nord și Europa (anii 1800-1910), boala era practic necunoscută în Africa Subsahariană și foarte rară în unele zone din Africa de Nord și America de Sud. Curba morbidității și mortalității prin TB, în Africa, a avut ulterior o evoluție constant ascendentă, fiind dramatic amplificată o dată cu apariția infecției cu HIV (3, 16, 17, 27, 62, 80). Identificarea și tratarea infecțiilor datorate mycobacteriilor au început să fie realizate după descoperirea bacilului tuberculozei (numit inițial *Bacterium tuberculosis*, 1882) și a bacilului leprei (*Bacillus leprae*). Primele încercări de clasificare au fost făcute de către Lehmann și Neumann în anul 1896, când s-a propus ca genul *Mycobacterium* să includă *M. tuberculosis* și *M. leprae* (26, 76, 87). În 1905 se realizează testarea tuberculinică. Metodele de dispensarizare sunt inițiate în 1917, vaccinarea BCG fiind introdusă după anul 1922. Era modernă privind TB a început o dată cu demonstrarea eficacității streptomicinei (1946), introducerea în practică a izoniazidei (1952), cel mai recent preparat medicamentos antituberculos de primă linie fiind descoperit și utilizat începând cu anul 1966 (rifampicina) (3, 16, 52).

Situația TB la nivel mondial și național. Se estimează că o treime din populația globului este infectată cu *M. tuberculosis* (MT) și în fiecare an apar circa 8-10 milioane de cazuri de TB (21, 79, 93). Se prognozează că în anul 2005 se vor înregistra peste 10 milioane de cazuri (101). Cu toate că boala este curabilă, anual rezultă aproximativ 3 milioane de decese. Se poate afirma că TB reprezintă cea mai importantă cauză de deces care se poate datora unui anumit microorganism și, luând în considerare cauzele de deces evitabile, cea mai importantă cauză de deces la adult. TB continuă să reprezinte o extrem de semnificativă problemă de sănătate cu implicații economice și sociale la nivel mondial și din cauza faptului că aproximativ 80% din decesele provocate apar la persoane cu vârsta cuprinsă între 15 și 59 de ani (67, 68). Dacă se au în vedere principalele cauze care duc la DALYs (Disability-Adjusted Life Years Losts) la nivel mondial, în anul 1990 TB se afla pe locul 7 (după infecțiile tractului respirator inferior, bolile diareice, afecțiunile apărute perinatal, depresiile unipolare majore, maladiile cardiace ischemice și accidentele cerebrovasculare). În anul 2020 se estimează o inversare a poziției pe această scară a unor maladii; spre exemplu, cele cardiace ischemice se vor situa pe locul 1, depresiile unipolare majore pe 2, accidentele rutiere pe 3, TB situându-se mai departe pe locul 7 (52, 89).

Al XV-lea Raport Anual OMS privind TB menționează că, în 1999, cifra estimată a cazurilor a fost de 8,42 milioane (8 milioane în anul precedent), în special din cauza unei creșteri de aproximativ 20% a incidenței în Africa. Procentul țărilor care utilizează strategia tratamentului strict supravegheat a crescut foarte puțin (de la 43% la 45%); în același timp, numărul total de cazuri la care examenul microscopic a fost pozitiv a crescut nesemnificativ (1,4 milioane de cazuri, circa 41% din numărul cazurilor estimate). În câteva țări (Cuba, Liban, Maldive, Nicaragua, Oman, Uruguay), incidența TB a scăzut datorită ameliorării metodelor de depistare și de tratament ale cazurilor noi (101). OMS apreciază că primele 23 de țări, din punctul de vedere al problemei TB, ar fi India, China, Indonezia, Nigeria, Bangladesh, Pakistan, Filipine, Etiopia, Africa de Sud, Rusia, Congo, Vietnam, Kenya, Brazilia, Tanzania, Thailanda, Mozambic, Myanmar, Uganda, Afghanistan, Zimbabwe, Cambodgia și Peru, cu o incidență care variază între 141 și $562^0/_{0000}$ (cu excepția Rusiei, incidență $123^0/_{0000}$; Braziliei, $70^0/_{0000}$ și Chinei, $103^0/_{0000}$). Față de deceniile anterioare, numărul de cazuri a crescut nesemnificativ în America și semnificativ în zonele Africii unde infecția HIV este frecventă, prin coexistența celor două infecții (HIV/SIDA și TB). În 1999 au fost notificate peste 360.000 de cazuri în Europa, 640.000 în Africa, 820.000 în zona Pacificului de Vest și 1,46 miliarde de cazuri în Asia de Sud-Est (circa 40% din totalul cazurilor estimate). OMS consideră că „epidemia de TB crește din ce în ce mai mult și devine tot mai periculoasă de la an la an" (101).

Evoluția numărului de cazuri de TB notificate în Europa, în perioada 1980-1999, a cunoscut o scădere

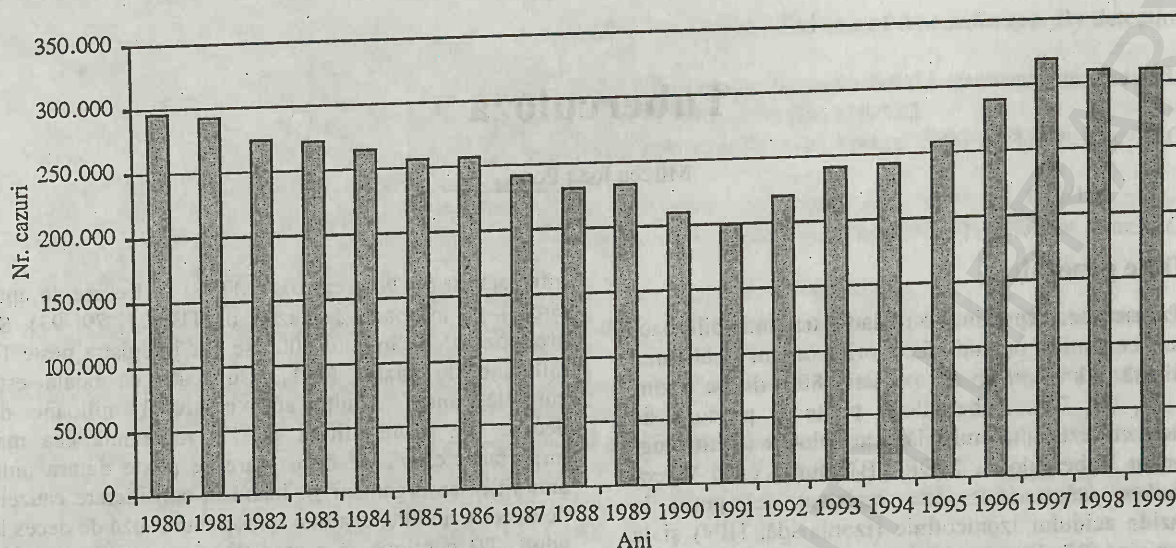


Fig. 1. *Evoluţia numărului de cazuri de tuberculoză, în perioada 1980-1999, în Europa*

urmată de o creştere continuă, în special după anul 1991, situaţie cauzată de evoluţia TB în Europa de Est (Fig. 1). Numărul de cazuri în ţările industrializate a scăzut în aceeaşi perioadă. Prin evaluarea nivelului incidenţei în perioada 1980-2000, în 15 ţări din Europa, în care valorile acestui indicator sunt apropiate sau depăşesc incidenţa la nivel continental, şi, respectiv, prin evaluarea numărului de cazuri în 20 dintre ţările europene, se poate remarca faptul că evoluţiile sunt diferite. Spre exemplu, în anul 1980, numărul de cazuri în Franţa a fost crescut (comparativ cu restul Europei), ulterior această cifră scăzând de la an la an; în Spania, îmbolnăvirile au fost mai numeroase până în 1986, ulterior s-au redus anual; în Grecia, numărul a crescut în perioada 1980-1982, ulterior a scăzut, iar în Anglia a avut loc o reducere până în 1986, menţinându-se apoi relativ constant (100).

În România, faţă de numărul de cazuri din 1999, în anul 2000 s-au raportat cu aproximativ 1000 de cazuri mai mult. Dacă în anul 1980 România se afla pe locul 11 în Europa în ceea ce priveşte incidenţa TB, în 1999 ea s-a situat pe locul 3, între toate cele 51 de ţări din Europa. Incidenţa a crescut constant şi în perioada 1998-2000, valorile raportate la nivel naţional fiind de 113, $3^{0}/_{0000}$ în 1998, 119, $9^{0}/_{0000}$ în 1999 şi 122, $4^{0}/_{0000}$ în anul 2000. În raportul celei de-a IV-a întâlniri privind programele naţionale de control al TB (Helsinki, 2000), apare notificată, în cazul României, pentru anul 1999, o incidenţă de $200^{0}/_{0000}$, cu mult mai mare decât cea reală cunoscută, la nivel naţional (99). Numărul total de cazuri, în anul 1998, a fost de 25.488, iar în 2000, de 27.465. Incidenţa recidivelor a fost de $12,1^{0}/_{0000}$ în anul 1998, iar în 2000 a crescut la 16, $9^{0}/_{0000}$. În anul 1998 au fost notificate 1195 cazuri la copii (incidenţă $27,8^{0}/_{0000}$), iar în 2000 incidenţa a ajuns la $41,9^{0}/_{0000}$, cu un număr de 1718 cazuri raportate (Fig. 2). În 26 dintre judeţele României, incidenţa TB este apropiată de valoarea înregistrată la nivel naţional, în 12 incidenţa fiind mai mare de $130^{0}/_{0000}$ (Fig. 3). Incidenţa TB la copii ($41,9^{0}/_{0000}$) a fost depăşită în 17 judeţe şi în Municipiul Bucureşti, în două dintre judeţe (Giurgiu şi Maramureş) aceasta fiind dublă faţă de valoarea la nivel naţional.

Implicaţii medicale şi socioeconomice. Implicaţiile infecţiei TB pot fi analizate având în atenţie câteva exemple concrete privind evoluţia TB la nivel global şi regional. Un prim exemplu este reprezentat de situaţia din România, unde măsurile luate, într-o anumită perioadă de timp, au determinat scăderea incidenţei TB până la cifra de $56^{0}/_{0000}$ în anul 1985, în anul 2000 incidenţa devenind de peste două ori mai mare. Un al doilea exemplu se referă la evoluţia TB în SUA, unde fusese stabilit obiectivul de eliminare până în anul 2010, care însă nu poate fi îndeplinit. Din cauza unei interpretări eronate a situaţiei la nivel global, prin anii '70, atitudinea faţă de infecţia cu *Mycobacterium tuberculosis*, în SUA, s-a schimbat dramatic. În acest context a fost posibilă creşterea continuă a incidenţei TB în perioada 1985-1992 (cu 26.673 cazuri raportate în 1992) în special din cauza: deteriorării infrastructurii în domeniul sănătăţii publice (mai ales în domeniul supravegherii bolilor infecţioase, şi în particular a TB), scăderii foarte semnificative a bugetului aferent (după 1972), apariţiei epidemiei HIV/SIDA, reducerii pregătirii în domeniul TB, scăderii activităţilor de cercetare, imigraţiei din ţări endemice, reducerii programelor sociale, transmiterii infecţiei în anumite unităţi (spitale, cămine, închisori etc.), apariţiei infecţiilor cu tulpini rezistente şi multirezistente de *M. tuberculosis*. „Modelul" american este foarte sugestiv şi poate fi extrapolat la ceea ce s-a petrecut şi în alte ţări industrializate, în aceeaşi perioadă de timp, iar cauzele menţionate mai sus trebuie avute în vedere în momentul elaborării unei strategii eficace în domeniul prevenirii şi controlului TB (14, 88, 97). Din cauza situaţiei actuale a TB, în SUA se cheltuiesc circa 1 miliard de dolari anual. În Africa Subsahariană, riscul anual de infecţie este de 1,5-2,5%. Până la vârsta adultă, au fost deja infectaţi peste 50%, rezultând 2-3 milioane de cazuri şi circa 500.000 de decese anual. Vârsta cea mai afectată este între 25 şi 55 ani, cu reduceri importante în capacitatea de muncă, pierderi economice şi sociale, TB contribuind în mod direct la sărăcirea populaţiei în această zonă a lumii. Cheltuielile medicale sunt de circa 1-4 USD/persoană/an. În contrast, SUA a utilizat 700 milioane de USD pentru managementul TB a 26.000 cazuri în anul 1990. Se apreciază că, în cazul în care TB ar fi controlată la nivel global, creşterea economică datorată acestui fapt ar putea atinge

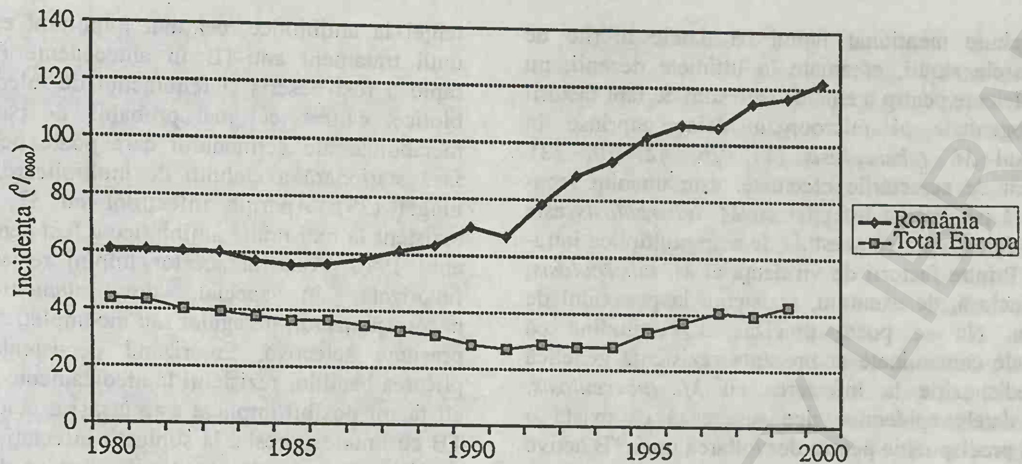


Fig. 2. *Evoluţia incidenţei tuberculozei în România comparativ cu Europa, în perioada 1980-2000*

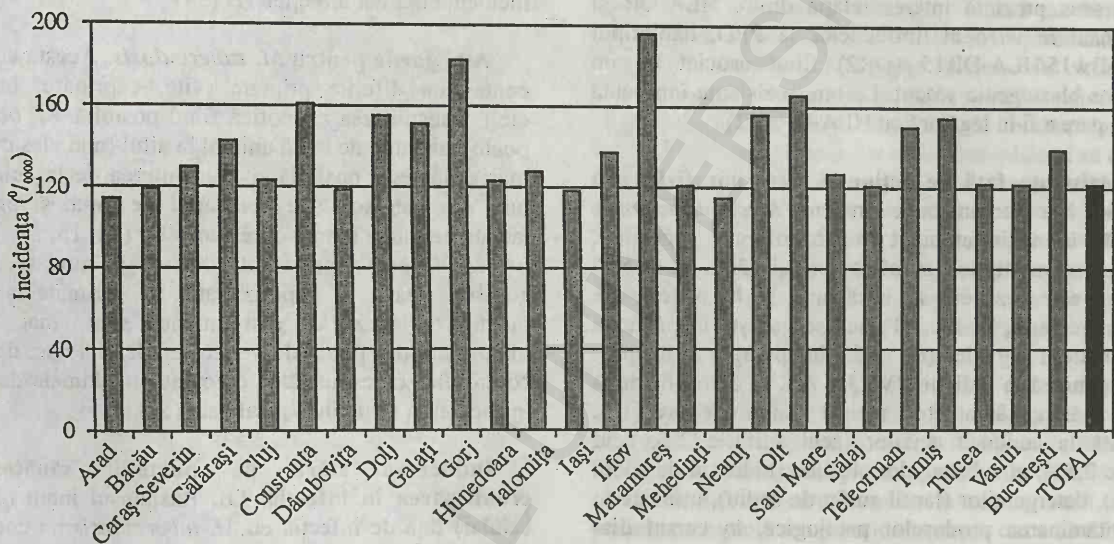


Fig. 3. *Incidenţa comparativă a tuberculozei, în România, în general, şi în unele judeţe, în anul 2000*

aproximativ 24 miliarde USD/an. În cazul în care obiectivele OMS ar fi realizate, pentru o sumă de circa 200 milioane de USD/an cheltuită, în mai puţin de 10 ani incidenţa ar putea fi redusă cu 50%, costul pe viaţă salvată ar fi de circa 30-85 USD şi se poate spune că ar fi una dintre cele mai favorabile intervenţii de sănătate cunoscute la ora actuală (52). Influenţa condiţiilor socioeconomice nu poate fi neglijată (74). Spre exemplu în SUA, în anul 1992, incidenţa TB era de 10,5$^0/_{0000}$, în San Francisco de 48,7$^0/_{0000}$, iar în districtul Tenderloin din San Francisco incidenţa avea valoarea de 319,9$^0/_{0000}$ (district cu mulţi oameni fără locuinţă, cu multe familii locuind în garsoniere, o populaţie incluzând mulţi imigranţi din Asia de Sud-Est). *Vârsta* (copiii foarte mici şi adulţii tineri), *sexul* (masculin), *etnia* (de exemplu, rromă) pot fi, de asemenea, implicate, deşi etnia reprezintă probabil mai mult un marker de risc pentru îmbolnăvire decât un factor de risc pentru TB şi reflectă un anumit status socioeconomic. Ar mai putea fi implicate anumite activităţi (de exemplu, mineri, muncitori care lucrează cu praf de siliciu), malnutriţia, sărăcia, condiţiile improprii de muncă şi viaţă (locuinţe mici, insalubre, în care trăiesc un număr mare de persoane) sau lipsa unei locuinţe, consumul cronic de tutun şi alcool, consumul de droguri, detenţia sau infecţia cu HIV/SIDA (14, 45, 47, 52, 70, 77).

Agentul etiologic

Genul *Mycobacterium* cuprinde peste 80 de specii diferite, multe larg răspândite în natură. TB este produsă de *Mycobacterium tuberculosis* (MT), care include specii cu importanţă în patologia umană (după unii autori subspecii, tipuri sau varietăţi): *M. tuberculosis hominis*, *M. tuberculosis bovis* şi *M. tuberculosis africanum* (57, 76, 87). La pacienţii cu SIDA, tulpina vaccinală *M. bovis* (BCG) poate fi implicată în apariţia unor manifestări clinice (la acest grup de pacienţi vaccinarea BCG este contraindicată) (6, 46, 52, 75). Celelalte mycobacterii au fost denumite în mod diferit, fie folosind termenul de mycobacterii netuberculoase (*Nontuberculous mycobacteria*, NTM), fie alte denumiri sinonime (mycobacterii atipice, mycobacterii altele decât *M. tuberculosis* etc.). Utilitatea studierii antigenelor mycobacteriene se impune atât în identificarea sau clasificarea speciilor, cât şi în diagnosticul infecţiei/stării de boală. Antigenele pot fi clasificate în solubile (citoplasmatice) şi insolubile, legate de peretele celular. Structurile antigenice sunt implicate în apariţia răspunsului imun de tip celular (în special structurile lipidice) şi, respectiv, în cel de tip umoral (în special structurile polizaharidice) fără ca aceste caracteristici să fi condus la prepararea unor vaccinuri eficiente (5, 8,

26). Trebuie menționat faptul că datele oferite de numeroasele studii, efectuate în ultimele decenii, nu sunt suficiente pentru a elucida care sunt de fapt factorii de patogenitate ai microorganismelor cuprinse în complexul *M. tuberculosis* (11, 26, 42, 70, 72). Indiferent de cercetările efectuate, este unanim recunoscut că persistența infecției cu *M. tuberculosis* este cauzată de capacitatea acestuia de a se multiplica intracelular. Printre factorii de virulență ai *M. tuberculosis*, a fost inclusă, de exemplu, rezistența la peroxidul de hidrogen. Nu se poate preciza cu certitudine că persoanele contaminate ar prezenta rezistență genetică sau predispoziție la infectarea cu *M. tuberculosis*. Totuşi, datele epidemiologice sugerează că există o anumită predispoziție pentru dezvoltarea unei TB active (53). Diferite studii au urmărit să demonstreze o legătură între fenotipul HLA şi apariția tuberculozei. În acest sens prezintă interes relația dintre HLA-DR şi răspunsul *in vitro* al limfocitelor la PPD, haplotipul HLA-Bw15/HLA-DR15 (DR2) fiind asociat cu un răspuns blastogenic scăzut. La om, rezistența înnăscută la TB pare a fi în legătură cu HLA-DR (52).

Rezistența față de acțiunea factorilor fizici sau chimici. Microorganismele din genul *Mycobacterium* se pot găsi în mediul ambiant (în apă, sol, praf, vegetație), dar nu se multiplică în afara gazdei (26). *M. tuberculosis* este rezistent la uscăciune şi la o serie de decontaminanți, în special dacă se găseşte în prezența unor materii organice (de pildă, în spută) şi la adăpost de expunerea la radiații UV (31, 71). În aerosoli (după tuse, strănut, cântat etc.) rezistă mai multe ore (12). Rezistă la acțiunea acizilor (acid sulfuric 2%, acid oxalic 2,5%) şi substanțelor alcaline (hidroxid de sodiu 2-4%), detergenților (lauril sulfat de sodiu), utilizate în decontaminarea produselor patologice, în cursul diagnosticului bacteriologic. Rezistă la acțiunea compuşilor cuaternari de amoniu şi a clorurii de cetyl-piridinium (utilizată în mediile de transport). Bacilii tuberculozei sunt sensibili la acțiunea căldurii umede (distruşi în 30 de minute la 60°C şi în aproximativ 1 minut la o temperatură de peste 70°C) şi la alcooli (etil, izopropil), substanțe clorurate, iodofori, glutaraldehidă, formaldehidă, sublimat, compuşi fenolici, etilenoxid, apă oxigenată (26, 30, 55). Dintre compuşii fenolici mai activi sunt fenolul şi p-benzil-p-clorofenolul. Pentru decontaminarea materialelor de sticlă, a suprafețelor etc., se poate utiliza soluția 1/10 de hipoclorit de sodiu (cu 5000 ppm clor) preparată proaspăt. Pentru suprafețe mai mari se poate utiliza vaporizarea de p-formaldehidă, iar decontaminarea unor instrumente (de exemplu, endoscoapelor) se poate realiza cu soluție alcalină de glutaraldehidă (pH 7,4-8,5) la 25°C în aproximativ 45 de minute. *M. tuberculosis* este foarte sensibil la acțiunea luminii naturale şi în special la acțiunea razelor ultraviolete (14, 26).

Sensibilitatea agentului patogen la antibiotice şi chimioterapice. După un timp relativ scurt de la introducerea în practică a preparatelor medicamentoase antituberculoase, a fost recunoscut faptul că terapia cu un singur antibiotic conduce la instalarea rezistenței (25, 26). În cazul *M. tuberculosis*, rezistența se instalează printr-o mutație spontană într-un singur pas (cu frecvență diferită pentru fiecare preparat antituberculos în parte). Dintre factorii predictivi ai instalării rezistenței la antibiotice, cel mai important este existența unui tratament anti-TB în antecedente (52). Relativ rapid a fost descris şi fenomenul de toleranță la antibiotice, cauzat, cel mai probabil, de particularitățile metabolice ale germenului care poate persista, într-o fază staționară a ciclului de multiplicare, timp îndelungat (29). Apariția infecțiilor cu *M. tuberculosis* rezistent la mai multe antibiotice a fost semnalată după anul 1970. Apariția acestor tulpini rezistente a fost favorizată, în special, de tratamentul efectuat necorespunzător, neregulat sau incomplet, care a creat o presiune selectivă, favorizând persistența şi multiplicarea bacililor rezistenți la medicamente (44, 82). Un alt factor posibil implicat este însăşi asocierea infecției TB cu imunosupresia, la subiecții infectați concomitent cu HIV, mai ales la persoanele care se droghează pe cale intravenoasă, în rândul cărora s-a recunoscut incidența mare a infecției TB (34).

Alte gazde pentru *M. tuberculosis*. Acesta ar putea contamina diferite primate (vite, căprioare, bursuci, etc.), transmiterea zoonotică fiind posibilă. *M. bovis* se poate transmite de la un animal la altul (mai ales cornute mari), dar este posibilă şi transmiterea de la animal la om, prin aerosoli sau consumul de lapte şi produse lactate netratate termic corespunzător (14, 15, 27). *Sursa principală* este reprezentată de om; în mod secundar, aceasta poate fi reprezentată de primate şi alte mamifere. Gazdele extraumane sunt mai puțin importante din punct de vedere epidemiologic, datorită controlului corespunzător efectuat, în ultimele decenii, în special în țările industrializate (56).

Inducerea stării de purtător sănătos şi cronicizarea în infecția TB. Răspunsul imun (de tip celular) față de infecția cu *M. tuberculosis* nu conduce la eradicarea infecției, dar poate avea un rol protectiv față de un eventual nou contact cu agentul infecțios (starea numită anterior premuniție). Se poate considera că o persoană contaminată cu *M. tuberculosis* reprezintă starea de *purtător sănătos* pe o durată de timp foarte lungă, chiar pentru tot restul vieții, fără a prezenta semne clinice până în momentul în care agentul etiologic se reactivează, ducând la apariția a 50% dintre cazurile de TB activă. Pe de altă parte, în contextul unui tratament incorect (îndeosebi prin lipsa complianței pacientului), TB se poate croniciza, şi chiar în lipsa vindecării, durata vieții este prelungită cu peste 10-15 ani (44, 82). Evoluția bolii cunoaşte perioade de acutizare întrerupte de cele cu o aparentă remisiune. În timp se instalează cordul pulmonar cronic şi insuficiența respiratorie cronică. Pacientul continuă să elimine mycobacterii prin spută, cu posibilitatea ca acestea să fie rezistente sau multiplu rezistente la preparatele medicamentoase antituberculoase.

Mărimea dozei infectante. Practic, este dificil de stabilit mărimea dozei infectante în cazul omului (inclusiv din rațiuni deontologice); se apreciază însă că sursa principală de agent patogen este reprezentată de pacienții cu TB pulmonară activă, eliminatori de bacili prin spută, într-o doză de peste 5000 MT/ml. Procesul infecțios poate debuta în cazul inhalării unor particule (nuclei de picătură) de 1-5 μm, care pot conține 1-3 bacili (14, 27, 70, 77).

Procesul epidemiologic

Sursele de agent patogen. Infecția cu *M. bovis* continuă să fie endemică la unele animale domestice (în special cornute mari) şi la animale sălbatice (rumegătoare, bursuci, marsupiale etc.); pot apărea zooantroponoze în urma contactului cu animalul bolnav (contaminare prin picături septice) sau a consumului de lapte ori derivate netratate termic corespunzător. Transmiterea interumană a *M. bovis* nu a fost documentată, în literatura de specialitate (27). În cazul *M. tuberculosis* (*hominis*), singura sursă este reprezentată de oamenii bolnavi cu TB pulmonară cavitară, care elimină prin spută bacili acido-alcoolo-rezistenți (BAAR) şi care nu sunt supuşi tratamentului. Majoritatea acestor bolnavi elimină aproximativ 10^9 bacili/zi, de regulă microorganisme sensibile la preparatele anti-TB. În cazul pacienților cu TB cronică, aceştia pot găzdui MT, la nivel pulmonar, pe o durată de până la zeci de ani, rămânând o posibilă sursă de agent patogen pentru un timp îndelungat. Persoanele cu TB latentă nu sunt contagioase decât în momentul în care infecția se reactivează. Se apreciază că aproximativ 50% din cazurile de TB activă apar prin reactivarea unui focar TB latent. În evaluarea riscului de transmisibilitate a TB în funcție de proximitatea persoanelor în contact cu sursa, precum şi de durata de timp petrecută în apropierea acesteia, ar putea fi stabilite trei categorii: contactul foarte apropiat (persoane care stau în acelaşi spațiu cu sursa sau petrec împreună mai multe ore pe zi), contactul regulat şi, respectiv, contactul ocazional (94).

Modurile şi căile de transmitere. Modul de transmitere este, în mod principal, *direct*, prin inhalarea de aerosoli sub formă de nuclei de picătură cu dimensiuni mici (< 5μm), eliminați de un pacient cu TB pulmonară sau laringiană, în cursul unui efort expirator (tuse, strănut, cântat, vorbit). TB laringiană este cea mai contagioasă formă clinică (27). Riscul transmiterii este semnificativ crescut în cazul în care se practică anumite manevre medicale, spre exemplu în cursul recoltării sputei, inducerii sputei, bronhoscopiei etc., motiv pentru care trebuie luate măsurile de prevenire a contaminării (35, 94). Infecția depinde atât de doza de bacili eliminați, cât şi de durata expunerii la nucleii de picătură contaminanți (14, 36). Se estimează că, în țările industrializate, un pacient a cărui spută este microscopic pozitivă (pentru BAAR) poate contamina în medie 2-3 persoane înainte ca acest caz să fie diagnosticat, în timp ce în țările în curs de dezvoltare media depăşeşte 4-5. Este foarte probabil că, în lipsa tratamentului, o persoană a cărei spută este microscopic pozitivă poate contamina în medie 10-14 persoane pe an. Prioritatea programelor de control al TB trebuie să fie reprezentată de diagnosticul rapid însoțit de tratamentul eficient şi complet al pacienților cu TB activă. După realizarea acestui obiectiv trebuie urmărită diminuarea intervalului mediu de timp în care o persoană infectată este diagnosticată şi tratată. Infecțiile cu *M. bovis* se pot transmite fie în urma expunerii la animalele bolnave, fie prin consum de lapte sau derivate netratate termic corespunzător (pasteurizare, fierbere). Cu toate că transmiterea infecției TB prin leziuni la nivelul barierelor muco-cutanate este posibilă, probabilitatea este extrem de mică.

Receptivitatea. Faptul că există un grad de rezistență naturală a speciei umane față de infecția cu *M. tuberculosis* (MT) a fost dovedit de studiile clinico-epidemiologice. Prima linie de apărare față de infecția cu MT este reprezentată de macrofagele alveolare. În 90% dintre cazuri, BT rămân sechestrați în anumite focare şi nu vor conduce la apariția unor manifestări clinice semnificative (22, 27, 32, 52, 77). Pacienții cu *infecție tuberculoasă latentă* pot fi identificați prin intradermoreacția (IDR) cu PPD. În celelalte 10% din cazuri, se poate produce progresia spre BT. În numai 5% din total, boala clinică survine în primii 5 ani după expunere (riscul cel mai mare în primele 6-24 de luni), iar în celelalte 5%, între momentul contaminării şi apariția bolii pot trece mai mulți ani. La majoritatea persoanelor expuse, BT sunt fie distruşi înainte ca procesul infecțios să se declanşeze, fie multiplicarea bacilară este limitată intramacrofagic, o dată cu formarea unor mici granuloame la nivelul parenchimului pulmonar adiacent. Nu apar semne ale infecției. Simptomele se pot manifesta după circa 3-8 săptămâni, în general în perioada pozitivării IDR. În acest interval de timp, MT poate continua să se multiplice şi să determine o TB primară. Foarte rar apar focare epidemice care implică, aproape de fiecare dată, persoane necontaminate anterior, cu anumite probleme privind răspunsul imun de tip celular, şi care, în unele condiții (relații apropiate, timp îndelungat de expunere), vin în contact cu o persoană cu TB pulmonară activă (tuşeşte şi elimină prin spută bacili tuberculoşi). Astfel de situații pot apărea în şcoli, cămine, cămine-spital, spitale de boli cronice etc., de regulă în spații mici, insuficient ventilate. Evoluția infecției este influențată de faptul că TB nu este foarte contagioasă (rata de atac secundară la copiii de 5-9 ani care locuiesc în aceeaşi casă cu un pacient cu rujeolă sau parotidită este de circa 80-85%, în timp ce pentru TB este de circa 19-25%; în cazul rujeolei sau parotiditei, perioada de contagiozitate este de câteva zile; în cazul TB este vorba de săptămâni sau luni, astfel încât cel mai probabil contagiozitatea TB/zi de expunere este foarte mică) (14). Cei mai importanți determinanți ai infecției TB la persoanele cu IDR negativă sunt contactul apropiat, durata acestuia şi contagiozitatea sursei (în special pacienți cu TB activă, eliminatori de BAAR prin spută, evidențiați la examenul microscopic al frotiului; mai puțin în cazul pacienților cu TB activă la care MT este doar izolat în culturi). Probabilitatea evoluției infecției latente către TB activă este influențată de o serie de factori. Printre *factorii de risc* sunt: vârsta (copii mai mici de 5 ani, în special sub 3 ani, respectiv adolescenți şi adulți tineri); anumite aspecte patologice, în special cele care induc o deprimare a răspunsului imun de tip celular (diabet, gastrectomie, etilism cronic, consumul cronic de tutun şi/sau alte droguri, malnutriție, tratamente imunosupresive, insuficiență renală cronică, silicoză, cancer etc.) (94); infecția cu HIV/SIDA în mod particular, ştiindu-se că infecția concomitentă cu HIV reprezintă cel mai important factor de risc luat în considerare singular care conduce la progresia unei infecții latente spre TB boală, risc estimat la 50-60%; evoluția TB la aceşti bolnavi este mai rapidă, iar eventualitatea unui prognostic nefast, mult mai frecventă; este de menționat că un pacient care are concomitent SIDA şi TB poate fi contagios chiar înainte de formarea unei caverne şi, deşi aspectul radiologic este aparent normal (1, 23, 36, 94),

este posibilă implicarea şi a altor factori, economico-sociali, psihologici, genetici etc. în producerea acestei maladii deosebit de complexe, cu privire la care multe întrebări au rămas fără răspuns. Printre *factorii protectivi* se numără: vaccinarea BCG (care reduce riscul evoluţiei infecţiei latente spre TB boală şi diminuează semnificativ riscul apariţiei formelor grave, diseminate de TB la nou-născut şi copilul mic) (60); infecţia TB în antecedente (după infecţie apare un grad de imunitate, protectivă faţă de consecinţele unei infecţii ulterioare).

Evoluţia infecţiei. Gazda poate controla infecţia tuberculoasă în măsura în care răspunsul imun de tip celular este eficace. Acesta se instalează după ce LT sunt sensibilizate (în urma recunoaşterii antigenului specific) şi sintetizează diferiţi mediatori, importanţi în activarea macrofagelor. Imunitatea celulară, precum şi hipersensibilitatea de tip celular apar ca rezultat al activării specifice a LT şi pot modifica reactivitatea gazdei în momentul unor expuneri ulterioare la acelaşi antigen (27, 83). Hipersensibilitatea mediată celular (HSMC) reprezintă o reacţie imunologică a gazdei, fiind responsabilă, de exemplu, de pozitivarea intradermoreacţiei cu PPD, însă fără să distrugă sau să oprească multiplicarea MT; HSMC este implicată în schimb în apariţia unora dintre efectele nocive remarcate în evoluţia TB (în special în cazul unui exces de antigen), de exemplu, cazeificare şi excavare, apariţia necrozei tisulare, a lichefacţiei leziunilor cazeoase, fiind deci considerată un fenomen nociv, spre deosebire de imunitatea celulară, considerată un fenomen benefic (14, 70). Echilibrul dintre aceste fenomene pare să fie determinat genetic. Evoluţia TB primare (infecţia latentă) către o TB clinic manifestă este cel mai probabil determinată de existenţa unei imunodeficienţe faţă de multiplicarea bacilară. Granuloamele (cel mai semnificativ semn anatomopatologic) sunt caracterizate prin acumularea de macrofage, celule epitelioide şi LT dispuse periferic. Caracteristică este apariţia necrozei cazeoase situate central. În granulomul tuberculos, BAAR se află intrafagocitar. S-a dovedit că macrofagele activate au un efect microbicid mai puternic decât monocitele sangvine. La adulţi, cea mai obişnuită formă de TB este cea postprimară (latentă), rezultată din activarea unor focare latente endogene sau, mai rar, prin reinfectarea unui pacient, de regulă imunocompromis, cu o tulpină diferită de MT. În distrucţia tisulară se pare că sunt implicate enzimele hidrolitice, precum şi radicalii activi de oxigen emişi de neutrofile, ce produc lichefierea granuloamelor şi formarea cavităţilor, în care MT se poate dezvolta. Pentru a se explica nivelul important al epidemiei, precum şi regresia ulterioară a TB, au fost propuse mai multe ipoteze, printre care dezvoltarea imunităţii de grup, determinată genetic. Germenii au o viaţă mult mai scurtă şi un ritm rapid de multiplicare în raport cu gazda, ceea ce le conferă un mare avantaj selectiv în privinţa evoluţiei şi apariţiei mutaţiilor spontane, ca urmare a presiunii factorilor de mediu. Mutaţiile spontane tind să apară mai frecvent la germeni decât la gazdă, care nu se poate adapta la fel de repede. Astfel, germenii tind să elimine membrii receptivi ai unei anumite specii, eventualitate care conduce la apariţia unei subpopulaţii cu o rezistenţă crescută faţă de germenul respectiv. După câteva generaţii, infecţiile iniţial mortale tind să devină mai puţin devastatoare.

Forme de manifestare a procesului epidemiologic. Stabilirea cu precizie a extinderii TB la nivel populaţional este dificilă. Definiţiile pot varia de la o ţară la alta (iar atunci când sunt foarte asemănătoare sau identice, poate varia modul concret de aplicare), modalităţile de supraveghere diferă, iar validitatea datelor raportate poate fi pusă adeseori în discuţie. Atunci când tratamentul anti-TB nu era disponibil, mortalitatea reprezenta un indicator foarte util (circa 50% din incidenţă înainte de introducerea tratamentului anti-TB), cu toate erorile care puteau să apară datorită utilizării drept sursă primară de date a certificatelor de deces (14, 22, 52, 78) (Fig. 4). Prevalenţa cazurilor pozitive, la examenul microscopic, reflectă mai corect densitatea surselor de agent patogen la un moment dat, într-un anumit teritoriu. Prevalenţa infecţiei reprezintă proporţia persoanelor reactive (teste tuberculinice pozitive) la suta de persoane de o anumită vârstă. Realizarea unor testări tuberculinice la diferite intervale, pe eşantioane reprezentative, poate oferi o serie de informaţii valoroase şi rămâne o metodă larg utilizată în scopul monitorizării modificărilor produse în timp la nivelul prevalenţei infecţiei TB în anumite grupuri populaţionale sau la nivelul unei ţări întregi. Conceptul privind riscul anual de infecţie (RAI) a apărut în urma studierii reactivităţii faţă de PPD şi estimează probabilitatea de apariţie a infecţiei TB pe parcursul unui an. Se calculează cu ajutorul formulei $RAI = 1 - (1 - p)^{1/a}$, în care **p** reprezintă prevalenţa, iar a este media de vârstă a grupului testat (52). Deoarece momentul exact al îmbolnăvirii nu poate fi precizat, indicatorul se bazează pe proporţia de cazuri nou declarate şi readmise. Incidenţa se poate calcula diferenţiat pentru cazurile pozitive la examenul microscopic (principalele surse de transmitere a infecţiei), cazurile confirmate bacteriologic numai prin culturi, cazurile de TB pulmonară neconfirmate bacteriologic, cazurile de TB extrapulmonară etc. Detalierea în funcţie de sex, grupe de vârstă, analiza completă la nivel teritorial şi în dinamica anuală poate oferi informaţii importante pentru luarea unor decizii de sănătate publică (37). Totuşi, trebuie menţionat că acest indicator are relevanţă numai în cazul în care se realizează, pe de o parte, o supervizare corectă şi continuă şi, pe de altă parte, o revizuire periodică a tuturor cazurilor raportate pentru a se asigura validitatea şi completitudinea declarării cazurilor. Se estimează că un RAI de 1% corespunde unei incidenţe de $100^0/_{0000}$. Pentru a se stabili modalitatea de evoluţie a TB într-un anumit teritoriu şi pentru un anumit grup populaţional, se aproximează că o incidenţă de peste $1000^0/_{0000}$ se poate interpreta ca o manifestare de tip epidemic; incidenţa peste $100^0/_{0000}$ corespunde unui „risc crescut" pentru TB; riscul este scăzut atunci când incidenţa este mai mică de $10^0/_{0000}$; incidenţa mai mică de $1^0/_{0000}$, caracterizează faza de eliminare a TB, iar la $0,1^0/_{0000}$, se consideră că TB a fost eliminată (52). La nivelul anilor '70, în anumite ţări industrializate, în special în SUA, s-a considerat în mod eronat că TB se află faza de eliminare, dar aceasta a continuat să fie endemică la nivel global, evoluând fără modificări semnificative de la un an la altul; pe parcursul acestei evoluţii, periodic s-au semnalat izbucniri epidemice, fie în anumite instituţii (şcoli, cămine-spital, spitale, închisori etc.) fie cu anumite caracteristici particulare, cum ar fi infecţiile produse de tulpini de MT rezistente la mai multe antibiotice (36, 63, 69).

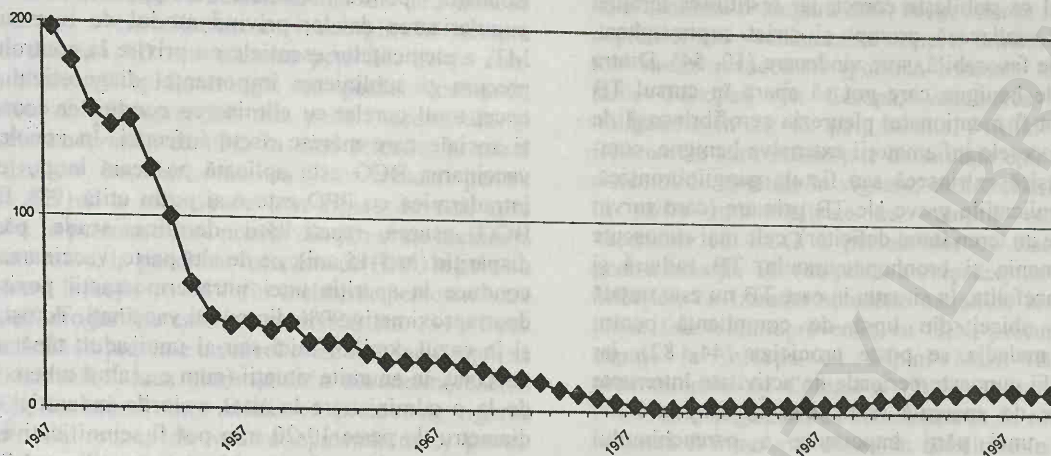


Fig. 4. *Evoluţia mortalităţii prin tuberculoză, în ultimii 50 de ani, în România*

Semnele clinice de recunoaştere

Perioada de incubaţie ar putea fi definită drept intervalul de timp între momentul contaminării şi apariţia fenomenului de hipersensibilitate de tip celular, manifestată prin pozitivitatea testului după inocularea intradermică de tuberculină PPD. Acest interval de timp are o durată de circa 3-12 săptămâni (14, 27, 70). Atunci când se ia în considerare intervalul de timp care trece din momentul infectant până la apariţia manifestărilor clinice, durata poate varia între 3 săptămâni şi tot restul vieţii. Rareori evoluţia este gravă de la început; perioada de latenţă poate dura ani de zile. Este posibil ca apariţia unei TB la o persoană în vârstă să se datoreze unei infecţii din perioada copilăriei. Riscul evoluţiei de la infecţie la TB boală (pulmonară/extrapulmonară) este mai mare în primii doi ani după momentul contaminării. Apariţia unei stări de imunodepresie, în special a infecţiei HIV/SIDA, creşte foarte mult acest risc şi scurtează intervalul de timp până la declanşarea manifestărilor clinice ale TB.

Invazia. Debutul este insidios. La aproximativ 90% dintre persoane, infecţia nu se manifestă clinic. În celelalte circa 10% din cazuri, se poate produce progresia spre TB boală (în 5% din cazuri boala survine în primii cinci ani după expunere, în restul cazurilor, între momentul infecţiei şi apariţia bolii pot trece mai mulţi ani). La majoritatea persoanelor expuse, fie sunt distruşi bacilii înainte ca infecţia să se stabilească, fie multiplicarea bacilară este limitată intramacrofagic, o dată cu formarea unor mici granuloame la nivelul parenchimului pulmonar adiacent. Anumite semne şi simptome, precum subfebrilitatea (prelungită sau intermitentă), transpiraţiile nocturne, astenia, scăderea apetitului şi a greutăţii corporale, alterarea lent progresivă a stării generale, sunt necaracteristice şi pot apărea şi în alte afecţiuni. Boala poate fi neglijată mai multă vreme sau confundată cu alte maladii infecţioase ori neinfecţioase (9, 19, 27, 28, 94). În cazul TB pulmonare, există trei forme de debut: asimptomatic, situaţie în care diagnosticul de TB se pune în urma unei examinări radiologice efectuate pentru un alt motiv; subacut, progresiv, în care manifestarea clinică cea mai frecventă este tusea, iniţial neproductivă, ulterior însoţită de expectoraţie, pe fondul alterării stării generale şi debutul acut, mai rar, atunci când TB este diagnosticată în urma dezvoltării unei complicaţii (hemoptizie, pneumotorax, pleurezie, manifestări de insuficienţă respiratorie acută etc.). *Perioada de stare.* Tuberculoza care apare în urma infecţiei la persoane anterior neinfectate este numită „tuberculoză primară". TB pulmonară a copilului (în special a copilului mic) continuă să fie aproape exclusiv o TB primară; totuşi, un număr important de TB la adolescenţi, adulţi tineri, adulţi reprezintă adesea consecinţa unei infecţii recente, cu toate că tabloul clinico-radiologic sugerează o TB secundară (tuberculoze primo-secundare) (19, 94). Cele mai importante forme clinice de TB primară sunt: primo-infecţia ocultă, adesea ignorată, şi totuşi cea mai frecventă dintre formele clinice (circa 85-95%; diagnosticul se bazează pe surprinderea unui viraj tuberculinic sau este stabilit retrospectiv, prin constatarea pozitivităţii IDR cu PPD în absenţa unei vaccinări recente cu BCG); primo-infecţia manifestă simplă, examenul radiologic identificând complexul primar TB (de exemplu, şancru de inoculare, adenopatie satelită); primo-infecţia cu complicaţii benigne, complexul primar fiind însoţit de complicaţii locale cu evoluţie benignă (pleurezie serofibrinoasă etc.) şi primo-infecţia cu complicaţii grave, cu o rată importantă a fatalităţii (bronhopneumonia TB etc.). Tuberculoza secundară, specifică vârstei adulte, are drept caracteristică predominanţa formelor cavitare şi evoluţia cronică în pusee. Extensia se face în special pe cale bronhogenă; leziunile sunt mixte pneumonic-necrotice şi fibroase (fibro-cazeoase). Semnele clinice menţionate anterior persistă şi se agravează; examenul clinic al aparatului respirator (cea mai frecventă formă este TB pulmonară) poate deveni sugestiv, iar pentru formele de TB extrapulmonară există semne clinice particulare, în funcţie de organul afectat (19, 32, 50, 94). Elementele clinice (indiferent de localizare) orientează doar parţial diagnosticul, în TB fiind necesară coroborarea datelor epidemiologice, clinice, paraclinice şi de laborator. În lipsa tratamentului, rata de fatalitate prin TB este de circa 50% (80% în cazul pacienţilor cu infecţie

concomitentă HIV/SIDA) (75). În situația în care diagnosticul se stabilește corect, iar instituirea terapiei anti-TB se realizează prompt și strict supravegheat, evoluția este favorabilă, spre vindecare (10, 54). Dintre complicațiile benigne care pot să apară în cursul TB primare, pot fi menționate: pleurezia serofibrinoasă de însoțire, procesele inflamatorii extensive benigne, compresia bronșică extrinsecă sau fistula gangliobronșică. Dintre complicațiile grave ale TB primare (care survin de obicei pe un teren imun deficitar), cele mai cunoscute sunt pneumonia și bronhopneumonia, TB miliară și meningo-encefalita. În situația în care TB nu este tratată corect (de obicei din lipsă de complianță pentru tratament) maladia se poate croniciza (44, 82), iar evoluția bolii cunoaște perioade de activitate întrerupte de perioade de aparentă remisiune. În timp are loc distrugerea unei părți importante a parenchimului pulmonar, instalându-se cordul pulmonar cronic și insuficiența respiratorie cronică. Pacientul continuă să elimine BAAR prin spută.

Prevenția și controlul

Măsurile de prevenire și control trebuie să aibă capacitatea de a asigura: realizarea unei politici globale privind identificarea și managementul persoanelor cu TB sau la care se suspectează infecția; identificarea și îngrijirea cazurilor cu contagiozitate ridicată; oferirea de servicii corespunzătoare pentru diagnostic; colectarea, analizarea datelor; realizarea sintezelor și retransmiterea informațiilor către cei implicați în politica de prevenire și control (2, 4, 6, 7, 10, 12-14, 24, 27, 33-35, 38, 39, 40, 43, 48, 49, 58, 59, 64, 65, 73, 84-86, 88-98, 100, 101). În România, strategiile aplicate urmăresc: punerea pe un loc prioritar a activităților de prevenire și control; coordonarea îngrijirii persoanelor cu TB cu alte activități medicale, cu acțiunile altor instituții guvernamentale și non-guvernamentale, precum și cu activitatea la nivel comunitar, respectiv extinderea terapiei strict supravegheate (95). Principalele *măsuri preventive* se vor asocia cu cele de combatere și vor include: realizarea anchetei epidemiologice pentru identificarea bolnavilor și contacților, cu aplicarea măsurilor corespunzătoare în vederea reducerii transmiterii MT; asigurarea condițiilor necesare efectuării unor examinări prompte clinice, de laborator și radiologice pentru bolnavi, suspecți și contacți, în vederea stabilirii precoce a diagnosticului și, în funcție de acesta, a aplicării tratamentului sau chimioprevenției (18, 64); în zonele cu incidență crescută, se va realiza examinarea frotiurilor din spută colorate Ziehl Neelsen, asigurându-se resursele umane și materiale; vor fi reeditate protocoale privind recoltarea și transportul sputei, numărul de probe necesare (sputa expectorată de dimineață în 3 zile consecutiv), modul de prelucrare a acesteia; în cazul examinării unui frotiu colorat Ziehl Neelsen, se poate afirma că frotiul este negativ pentru BAAR numai după examinarea a 100-300 câmpuri diferite (18); când este posibil, se vor realiza și culturi pe mediile potrivite (de exemplu, Löwenstein), care se vor incuba la 37°C (inițial în atmosferă de CO_2) pentru 2-8 săptămâni; tulpinile izolate vor fi analizate din punctul de vedere al sensibilității la antibiotice; dacă resursele nu permit, antibiograma se va efectua în cazul eșecurilor terapeutice (de exemplu, tulpini izolate după 3 luni de la începerea tratamentului anti-TB) și pentru pacienții care se prezintă în sistem pentru reluarea tratamentului. Educația pentru sănătate a populației va viza popularizarea datelor privind modul de transmitere a MT, a elementelor esențiale cu privire la controlul TB, precum și sublinierea importanței diagnosticului precoce, totul corelat cu eliminarea condițiilor economice și sociale care măresc riscul infecției. În zonele unde vaccinarea BCG este aplicată pe scară largă, testarea intradermică cu PPD este mai puțin utilă (98). Efectul BCG asupra reactivității dermice scade până la dispariție (în 5-15 ani); pe de altă parte, vaccinarea BCG conduce la apariția unei intradermoreacții pozitive la doar aproximativ 90% dintre cei vaccinați. Totuși, chiar și în cazul copiilor mici sau al unui adult tânăr recent vaccinat, în anumite situații (cum e „saltul tuberculinic" de la o administrare la alta), valorile indurației cu un diametru de peste 10-20 mm pot fi semnificative. IDR își menține valoarea în cazul în care se utilizează PPD în cantitatea și concentrația corespunzătoare (0,1 ml cu 2 UI), tehnica de administrare este riguros respectată (asepsie strictă, ac montat corect, nu se pierde soluție PPD, injectare strict intradermică pe fața anterioară a antebrațului etc.), citirea se efectuează cel puțin la 72 de ore (la 24 de ore ar putea fi surprinsă o reacție alergică prin mecanism de tip I la antigenul proteic), înregistrarea valorii diametrului indurației se face corect. Dacă este cunoscut rezultatul unei testări intradermice cu PPD corect efectuate, într-un interval de timp anterior mai mic de 2 ani, infecția TB recentă este pusă în evidență în modul următor: la *pacienții nevaccinați*, când indurația la a doua administrare are un diametru cu 10 mm mai mare decât la prima citire sau dacă, după o intradermoreacție negativă, la a doua administrare apare o indurație cu un diametru mai mare de 5 mm; la *pacienții vaccinați*, indurația de la a doua administrare are un diametru cu cel puțin 10 mm mai mare decât la administrarea anterioară. Dacă nu există un rezultat cunoscut al unei testări anterioare cu PPD, se vor lua în considerare următoarele eventualități: infecția TB recentă este probabilă în cazul în care indurația are un diametru mai mare sau egal cu 10 mm la primul test, la persoane nevaccinate cu BCG; la persoanele vaccinate, rezultatul va fi interpretat în funcție de momentul în care a fost administrat BCG (efectul diminuează în 5-15 ani) și în relație cu rezultatele testărilor tuberculinice efectuate în mod standardizat, pe eșantioane populaționale reprezentative statistic (dacă aceste studii sunt disponibile); atunci când diametrul indurației este mai mic de 10 mm, intradermoreacția cu PPD ar trebui repetată după două luni pentru a evidenția un eventual viraj (dacă la a doua testare diametrul indurației este mai mare cu cel puțin 10 mm față de prima testare, se poate afirma că este vorba despre o infecție TB recentă; la pacienții cu vârsta mai mare de 55 ani, o mărire a diametrului indurației la a doua determinare poate reprezenta o accentuare a unei mai vechi hipersensibilități prin mecanism imun celular – efect „booster" –, iar interpretarea trebuie să fie prudentă, în context) (20, 41). În cazul pacienților cu infecție HIV/SIDA, când numărul de limfocite T CD4 este mai mare de 500/mm^3, interpretarea ar putea fi făcută ca mai sus, iar dacă numărul scade sub 500/mm^3: infecția TB recentă este probabilă în cazul unei indurații mai mari sau egale cu 10 mm la prima testare a unui subiect vaccinat cu mai mult de 15 ani în urmă sau în cazul unei indurații mai mari sau egale cu 5 mm la un subiect

nevaccinat sau vaccinat cu mai mult de 15 ani în urmă; în cazul unei indurații cu diametrul mai mic de 5 mm, se va investiga eventualitatea unei anergii; în această situație, infecția TB recentă este posibilă, iar în contextul clinic și epidemiologic se poate recomanda începerea chimioprevenției. Se poate recomanda și testarea intradermică cu PPD în mod selectiv, în cazul unor grupuri populaționale cu risc crescut pentru infecția TB ca o metodă de investigare de caz, spre exemplu, la persoane care provin din țări unde incidența bolii este mare, la persoane infectate cu HIV, la cele cu risc pentru infecția cu HIV (în închisori, persoane care utilizează droguri pe cale intravenoasă) etc. (51). Dacă TB continuă să prezinte un nivel crescut al incidenței, se recomandă efectuarea sistematică a intradermoreacției cu PPD, în cadrul unor studii cu protocoale riguros alcătuite din punct de vedere epidemiologic, pentru monitorizarea evoluției infecției. Analiza rezultatului IDR cu PPD, împreună cu investigarea prezenței unei cicatrice postvaccinale, poate oferi de regulă informații cu importanță epidemiologică, dar în anumite situații și informații utile în diagnostic. În cazul pacienților HIV pozitivi sau cu SIDA, testarea dermică se va face cu doza inferioară de PPD (2 UI), respectându-se precauțiunile universale, toate normele de asepsie și antisepsie, inclusiv colectarea și îndepărtarea seringilor după utilizare (seringile sunt folosite o singură dată). Este recomandat ca testarea intradermică să fie realizată cu o baterie de teste utilizând, în afară de tuberculină, cel puțin încă alte două antigene care stimulează răspunsul imun de tip celular, de exemplu candidină și antigen extras din virusul urlian; numai în aceste condiții se poate evidenția o eventuală stare de anergie. La pacienții HIV+, dacă diametrul indurației depășește 5 mm, se poate recomanda începerea chimioprevenției, care se poate face și la cei negativi la intradermoreacție în cazul unui risc crescut pentru infecția cu MT. Chimioprevenția nu se va începe înainte de a se demonstra că nu este vorba de TB activă. Examenul radiologic este indicat în special la persoanele care prezintă semne și simptome clinice sugestive, iar examenul bacteriologic nu pune în evidență MT, în frotiu sau culturi. Chimioprevenția este indicată la persoanele cu vârsta mai mică de 35 ani, cu infecție latentă (13). Persoanele care încep chimioprevenția cu izoniazidă (HIN) trebuie să fie informate cu privire la reacțiile adverse posibile (hepatită, febră, exantem uneori sever), avizate să oprească tratamentul și să se prezinte la medic imediat ce apare un indiciu în acest sens. Deoarece una dintre reacțiile nedorite în cazul utilizării acestui medicament este afectarea hepatică (potențial gravă), în special la persoanele mai în vârstă, HIN nu este indicată de rutină la pacienții peste 35 de ani dacă nu există concomitent: o infecție TB recentă evidentă (viraj tuberculinic recent); un contact apropiat (sau conviețuirea) cu un caz de TB; modificări sugestive pentru TB la examenul radiologic; diabet zaharat; silicoză; tratament prelungit cu corticosteroizi/alte medicamente imunosupresoare sau maladii imunodeprimante și în special infecția cu HIV/SIDA (98).

Vaccinul BCG, produs încă de la începutul secolului XX, a fost inclus în Programul Extins de Imunizare în anul 1974. În fiecare an sunt administrate circa 100 de milioane de doze (100). Strategia de vaccinare diferă foarte mult de la o țară la alta, fiind acceptate practicile următoare: administrarea BCG o singură dată, la naștere (sau la primul contact cu serviciile medicale); administrarea o singură dată, la un anumit moment din copilărie, sau vaccinarea la naștere, urmată de una sau mai multe revaccinări (politică adoptată în 30 dintre țările Europei). În Europa, vaccinarea BCG este obligatorie în 29 de țări, în alte 7 fiind facultativă. Diferențele sunt influențate de situația epidemiologică, sistemul de sănătate în vigoare, elementele istorice etc. În țările industrializate se menține recomandarea vaccinării cu BCG a persoanelor cu risc important pentru infecția TB (de pildă, a celor expuse frecvent la infecție), cu intradermoreacție negativă, la care nu se poate face chimioprevenția cu HIN, precum și la cei expuși la infecția cu tulpini MDR-TB. Uniunea Internațională de Control a TB și Bolilor Pulmonare (IUATLD) sugerează că administrarea de rutină a BCG ar putea fi întreruptă numai în condițiile în care există un sistem eficace de notificare a cazurilor, iar valoarea anuală a incidenței cazurilor de TB pulmonară, cu spută pozitivă (pentru BAAR), este mai mică de $5^0/_{0000}$. Alte variante se referă la situația în care media numărului de cazuri de TB meningeală la copilul mai mic de 5 ani este de sub 1 caz/1 milion (în ultimii 5 ani) sau la cea în care media riscului anual de infecție TB este mai mică de 0,1% (52).

Reacțiile adverse sunt relativ rare, deși se menționează că BCG este unul dintre cele mai reactogene vaccinuri. Apariția cicatricei vaccinale este utilă în verificarea corectitudinii tehnicii de administrare a BCG. O parte dintre reacțiile adverse pot fi consecința administrării relativ dificile a BCG, la orice vârstă, și în special la nou-născut; injectarea prea profundă poate conduce la apariția unui abces și a unei limfadenopatii locale sau regionale. Manifestările generalizate reprezintă o eventualitate foarte rară (sub 5 cazuri/1 milion de vaccinări), de regulă la persoanele cu un deficit imunitar sever (81). Contraindicațiile vaccinării BCG nu sunt privite unitar la nivel mondial sau european și pot fi cu atât mai stricte cu cât se pot identifica mai corect.

O altă metodă de prevenire a TB umane constă în *eliminarea bolii la bovine* (examinări clinice periodice, testare intradermică cu PPD la intervale de 3-6 luni, sacrificarea animalelor contaminate, pasteurizarea/ fierberea laptelui).

Dacă măsurile preventive sunt aplicate corect, nu sunt necesare măsuri speciale de decontaminare. În cazul în care pacientul urmează un tratament eficace, după 1-2 săptămâni contagiozitatea scade în mod semnificativ. Personalul medical din unele unități medicale se poate afla în situație de risc, necesitând protecție adecvată.

Controlul. În vederea asigurării controlului, se va efectua ancheta epidemiologică și se va proceda la: identificarea și tratarea corectă și completă a pacienților cu TB activă; investigarea, identificarea și evaluarea contacților pacienților cu risc crescut; realizarea unor *screening*-uri populaționale pentru a evidenția persoanele cu infecție, urmată de chimioprofilaxie pentru a preveni evoluția infecției și, astfel, apariția unor noi surse de agent patogen; aplicarea strategiei de vaccinare conform recomandărilor OMS; raportarea cazurilor de boală sau suspiciune, urmată de izolare și tratament (obligatoriu și legiferat); decontaminarea riguroasă; testarea prin IDR, cu PPD, a contacților pacienților cu TB pulmonară; în cazul în care rezultatul este negativ,

se vor efectua noi testări după 2-3 luni. În funcţie de rezultatul obţinut, precum şi de contextul clinic, paraclinic, epidemiologic, la avizul medicului pneumolog se va putea începe chimioprevenţia sau tratamentul anti-TB. În cazul contacţilor IDR negativi (în special la nou-născuţi şi copii mici) şi mai ales dacă se presupune că expunerea la sursa de agent patogen va continua (pacienţi cu TB pulmonară activă, pacienţi cu MDR), se poate recomanda vaccinarea cu BCG. Pacienţii cu TB vor primi tratament medicamentos anti-TB, strict supravegheat şi monitorizat periodic prin executarea şi examinarea frotiurilor din spută colorate Ziehl-Neelsen. În cazul în care, după 3-4 luni de la începerea tratamentului anti-TB, sputa rămâne pozitivă microscopic sau redevine pozitivă după o serie de rezultate negative (sau dacă răspunsul clinic este nemulţumitor), este strict necesară examinarea complianţei pacientului respectiv şi a rezultatelor testării sensibilităţii la medicamentele anti-TB (61). Cel mai frecvent, insuccesul terapeutic este cauzat de faptul că pacientul întrerupe tratamentul; modificarea pozitivă a comportamentului pacientului respectiv duce la rezolvarea problemei. În situaţia în care se dovedeşte că eşecul terapeutic se datorează rezistenţei la antibiotice, este de reţinut că suplimentarea schemei terapeutice se va face cu minimum 2 medicamente anti-TB şi niciodată cu unul singur. Metodele actuale de prevenire şi control, în cazul în care sunt implementate corect, pot reduce nivelul endemiei TB. Infrastructura în domeniul sănătăţii publice trebuie menţinută şi întărită. Activităţile esenţiale (depistarea cazurilor, supraveghere, monitorizare de laborator, feedback, observarea directă a administrării tratamentului, îmbunătăţirea complianţei pacienţilor faţă de tratament, educaţia pentru sănătate, educaţia medicală continuă) trebuie desfăşurate în mod corespunzător, la toate nivelurile implicate.

Bibliografie

1. Barnes P.F., Bloch A.B., Davidson P.T., Snider D.E.: Tuberculosis in patients with HIV infection; *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1644-1650.
2. Bastian I., Colebunders R.: Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis; *Drugs*, 1999, 58, 633-661.
3. Bates J.H., Stead W.W.: The history of tuberculosis as a global epidemic, în *Tuberculosis*; Bass J.B. (coord.), W.B. Saunders Company, 1993, 1205-1218.
4. Benenson A.S., Chin J.: Tuberculosis. În: *Control of Communicable Diseases Manual*; ediţia a XVI-a, Amer. Pub. Health Ass., 1995, 488-499.
5. Besra G.S., Chaterjee D.: Lipids and carbohydrates of *Mycobacterium tuberculosis*. În: *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*; Bloom B.R. (coord.), ASM Press, 1994, 285-306.
6. Binkin N.J., Vernon A.A., Simone P.M. *et al.*: Tuberculosis prevention and control activities in the United States: an overview of the organization of tuberculosis services; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, 3, 663-674.
7. Bocşan I.S.: Profilaxia. În: *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*; sub red.: Bocşan I.S., Ed. Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu", 1999, 107-121.
8. Brennan P.J., Draper P.: Ultrastructure of *Mycobacterium tuberculosis*. În: *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*; Bloom B.R. (coord.), ASM Press, 1994, 271-284.
9. Căruntu F., Căruntu V.: Tuberculoza pulmonară. În: *Vademecum de Boli infecţioase*; Ed. Medicală, 1979, 141-150.
10. Chaulk C.P., Kazandjian V.A.: Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis, Guidelines Panel; *JAMA*, 1998, 279, 943-8.
11. Clemens D.L., Horwitz M.A.: Characterization of the *Mycobacterium tuberculosis* phagosome and evidence that phagosomal maturation is inhibited; *J. Exp. Med.*, 1995, 181, 257-270.
12. Cole E.C., Cook C.E.: Characterization of infectious aerosols in health care facilities: an aid to effective engineering controls and preventive strategies; *Am. J. Inf. Control*, 1998, 26, 453-464.
13. Comstock G.W.: How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults?; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, 3, 847-850.
14. Comstock G.W., O'Brien R.J.: Tuberculosis. În: *Bacterial Infections of Humans; Epidemiology and Control*; Evans A.S. (coord.), Brachman P.S., Plenum Medical Book Company, ediţia a III-a, 1998, 777-804.
15. Cosivi O., Grange J.M., Daborn C.J. *et al.*: Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries; *Em. Inf. Dis.*, 1998, 4, 59-70.
16. Daniel T.M., Bates J.H., Downes K.A.: History of tuberculosis. În: *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*; Bloom B.R. ed., ASM Press, 1994, 13-24.
17. De Cock K.M., Chaisson R.E.: Will DOTS do it? A reappraisal of tuberculosis control in countries with high rates of HIV infection; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, 3, 457-465.
18. Diaconescu C., Homorodean D., Popa M.I. *et al.*: *Ghid de diagnostic bacteriologic al tuberculozei*; Atelierul Tipografic al Centrului de Calcul şi Statistică Sanitară şi Documentare Medicală, Ministerul Sănătăţii, 1998, 1-120.
19. Didilescu C., Nicolaescu O.: Tuberculoza pulmonară. În: *Ghiduri de Practică Medicală*; Ed. INFOMedica, Colegiul Medicilor din România, 1999, 149-182.
20. Doherty T.M., Andersen P.: Tuberculosis vaccines: developmental work and the future; *Current Opinion Pulmon. Med.*, 2000, 6, 203-208.
21. Dye C., Scheele S., Dolin P. *et al.*: Consensus statement: global burden of tuberculosis, estimated incidence, prevalence, and mortality by country; WHO Global Surveillance and Monitoring Project; *JAMA*, 1999, 382, 677-686.
22. Enarson D.A., Murray J.F.: Global epidemiology of tuberculosis. În: *Tuberculosis*; Rom W.N., Garay S. (coord.), Little Brown and Co., 1994, 57-75.

23. Fauci A.S.: Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease; *Nature*, 1996, 529-534.
24. Gilchrist M.J.: Biosafety precautions for airborne pathogens. În: *Laboratory Safety; Principles and Practice*; Fleming D.O., Richardson J.H., Tulis J., Vesley D. (coord.), ediția a II-a, ASM Press, 1995, 67-76.
25. Gillespie S.H., Kennedy N., Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis?; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998, 2, 265-271.
26. Good R.C., Shinnick T.M.: *Mycobacterium*. În: *Topley & Wilson`s Microbiology and Microbial Infections*; ediția a IX-a, Collier, Balows, Sussman, vol. 2, Systematic Bacteriology, Arnold, 1998, 549-576.
27. Grange J.M.: Tuberculosis, în *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*; ediția a IX-a, Collier, Balows, Sussman (coord.), vol. 3, *Bacterial Infections*, Arnold, 1998, 391-413.
28. Grange J.M., Zumla A.: Advances in the management of tuberculosis: clinical trials and beyond, în *Current Op. Pulmon. Med.*, 2000, 6, 193-7
29. Greenwood D.: Resistance to antimicrobial agents: a personal view; *J. Med. Microbiol.*, 1998, 47, 751-755.
30. Gregory A.W., Schaalje G.B., Smart J.D., Robison R.A.: The mycobactericidal efficacy of ortho-phthalaldehyde and the comparative resistances of *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium terrae*, and *Mycobacterium chelonae*; *Inf. Control Hosp. Epidemiol.*, 1999, 20, 324-330.
31. Griffiths P.A., Babb J.R., Fraise A.P.: *Mycobacterium terrae*: a potential surrogate for *Mycobacterium tuberculosis* in a standard disinfectant test; *J. Hosp. Inf.*, 1998, 38, 183-192.
32. Haas D.W., Des Prez R.M.: *Mycobacterium tuberculosis*. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Douglas and Bennett J.E. (coord.), Churchill-Livingstone, ediția a IV-a, vol. 2, 1995, 2213-2243.
33. Hadley M., Maher D.: Community involvement in tuberculosis control: lessons from other health care programmes; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2000, 4, 401-408.
34. Hannan M.M., Azadian B.S., Gazzard B.G. *et al.*: Hospital infection control in an era of HIV infection and multi-drug resistant tuberculosis; *J. Hosp. Inf.*, 2000, 44, 5-11.
35. Harries A.D., Maher D., Nunn P.: Practical and affordable measures for the protection of health care workers from tuberculosis in low-income countries; *Bull. WHO*, 1997, 477-89.
36. Hoge C.W., Fisher L., Donnell H.D. *et al.*: Risk factors for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in a primary school outbreak: lack of racial difference in susceptibility to infection; *Am. J. Epidemiol.*, 1994, 139, 520-530.
37. Holmes C.B., Hausler H., Nunn P.: A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis; *Int. J. Tub. Lung Dis.*, 1998, 2, 96-104.
38. Hughes J.M., Tenover F.C.: Approaches to limiting emergence of antimicrobial resistance in bacteria in human populations; *Clin. Inf. Dis.*, 1997, 24, Suppl 1, S131-135.
39. Hurtig A.K., Porter J.D., Ogden J.A.: Tuberculosis control and directly observed therapy from the public health/ human rights perspective; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, 3, 553-560.
40. Huygen K.: DNA vaccines: application to tuberculosis; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998, 2, 971-978.
41. Jenney A.W., Spelman D.W.: In support of bacillus of Calmette and Guerin for healthcare workers; *Inf. Control Hosp. Epidemiol.*, 1998, 19, 191-3.
42. Krahenbuhl J.L.: Role of mycobacterial constituents in regulation of macrophage effector function. În: *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*; Roth J.A., Bolin A.C., Brogden K.A., Minion F.C. (coord.), Wannemuehler MJ, ediția a II-a, ASM Press, 1995, 99-114.
43. L'Ecuyer P.B., Woeltje K.F., Seiler S.M., Fraser V.J.: Management and outcome of tuberculosis in two St Louis hospitals, 1988 to 1994; *Inf. Control Hosp. Epidemiol.*, 1998, 19, 836-41.
44. Liefooghe R., Suetens C., Meulemans H. *et al.*: A randomized trial of the impact of counseling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, 3, 1073-1080.
45. Lienhardt C., Rodrigues L.C.: Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks re-visited?; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1997, 1, 196-204.
46. Lucas S., Nelson A.M.: Pathogenesis of tuberculosis in HIV-infected people. În: *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*; Bloom B.R. (coord.), ASM Press, 1994, 503-513.
47. Macallan D.C.: Malnutrition in tuberculosis; *Diagn. Microbiol. Inf. Dis.*, 1999, 34, 153-157.
48. Maher D., van Gorkom J.L., Gondrie P.C., Raviglione M.: Community contribution to tuberculosis care in countries with high tuberculosis prevalence: past, present and future; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, 3, 762-768.
49. Manabe Y.C., Dannenberg A.M., Bishai W.R.: What we can learn from the *Mycobacterium tuberculosis* genome sequencing projects; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2000, 4, Suppl. 1, S18-23.
50. Mastroianni A., Coronado O., Chiodo F.: Tuberculosis pericarditis and AIDS: case reports and review; *Eur. J. Epidemiol.*, 1997, 13, 755-759.
51. McKenna M.T., McCray E., Onorato I.: The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986-1993; *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1071-1076.
52. McKinney J.D., Jacobs W.R., Bloom R.B.: Persisting problems in tuberculosis. În: *Emerging Infections*; Krause R.M. (coord.), Academic Press, 1998, 51-146.
53. Medina E., North R.J.: Evidence inconsistent with a role for the Bcg gene (Nramp 1) in resistance of mice to infection with virulent *Mycobacterium tuberculosis*; *J. Exp. Med.*, 1996, 183, 1045-1051.
54. Menzies D.: Effect of treatment on contagiousness of patients with active pulmonary tuberculosis; *Inf. Control Hosp. Epidemiol.*, 1997, 18, 582-586.

55. Middleton A.M., Chadwick M.V., Gaya H.: Disinfection of bronchoscopes, contaminated in vitro with *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium-intracellulare* and *Mycobacterium chelonae* in sputum, using stabilized, buffered peracetic acid solution; *J. Hosp. Inf.*, 1997, 37, 137-143.
56. Nelson A.M.: The cost of disease eradication. Smallpox and bovine tuberculosis; *Ann. New York Acad. Sciences*, 1999, 894, 83-91.
57. Nolte F.S., Metchock B.: Mycobacterium. În: *Manual of Clinical Microbiology*; ediţia a VI-a, ASM Press, Murray P.R., Jo Baron E.J., Pfaller M.A., Tenover F.C., Yolken R.H. (coord.), 1996, 400- 437.
58. Ogden J., Rangan S., Uplekar M. *et al.*: Shifting the paradigm in tuberculosis control: illustrations from India; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, 3, 855-861.
59. Orme I.M.: New vaccines against tuberculosis. The status of current research; *Inf. Dis. Clin. N. Am.*, 1999, 13, 169-85.
60. Orme I.M.: Progress in the development of new vaccines against tuberculosis; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1997, 1, 95-100.
61. Pablos-Mendez A., Raviglione M., Laszlo A. *et al.*: Global surveillance for anti tuberculosis-drug resistance, 1994-1997; *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 1641-1649.
62. Perlman D.C., El-Helou P., Salomon N.: Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection; *Sem. Resp. Inf.*, 1999, 14, 344-52.
63. Petrini B., Hoffner S.: Drug-resistant and multidrug-resistant tubercle bacilli; *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1999, 13, 93-97.
64. Popa M.I.: Infecţii cu mycobacterii tipice şi atipice în Sindromul de Imunodificienţă Dobândită şi în alte stări de imunodepresie; Consideraţii clinice, epidemiologice şi de laborator, Teză de Doctorat, Bucureşti, 1998.
65. Portaels F., Rigouts L., Bastian I.: Addressing multidrug-resistant tuberculosis in penitentiary hospitals and in the general population of the former Soviet Union; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, 3, 582-8.
66. Rattan A., Kalia A., Ahmad N.: Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: molecular perspectives; *Em. Inf. Dis.*, 1998, 4, 195-209.
67. Raviglione M.C.: Snider D.E., Kochi A.: Global epidemiology of tuberculosis: Morbidity and mortality of a worldwide epidemic; *J. Am. Med. Assoc.*, 1995, 273, 220-226.
68. Raviglione M.C., Sudre P., Rieder H.L. *et al.*: Secular trends of tuberculosis in Western Europe; *Bull. WHO*, 1993, 71, 297-306.
69. Riska P.F., Jacobs W.R., Alland D.: Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2000, 4, Suppl. 1, S4-10.
70. Rook G.A., Bloom B.R.: Mechanisms of pathogenesis in tuberculosis. În: *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*; Bloom BR (coord.), ASM Press, 1994, 485-501.
71. Russell A.D.: Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future Problems; *J. Hosp. Inf.*, 1999, 43, Suppl., S57-68.
72. Salyers A., Whitt D.: Tuberculosis. În: *Bacterial Pathogenesis; A Molecular Approach*; ASM Press, 1994, 307-321.
73. Saunders N.A., Metherell L., Patel S.: Investigation of an outbreak of multidrug resistant tuberculosis among renal patients using rpo B gene sequencing and IS6110 inverse PCR; *J. Infection*, 1997, 35, 129-33.
74. Schluger N.W., Huberman R., Wolinski N. *et al.*: Tuberculosis infection and disease among persons seeking social services in New York City; *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1997, 1, 31-37.
75. Schluger N.W.: Issues in the treatment of active tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected patients; *Clin. Inf. Dis.*, 1999, 28, 130-135.
76. Shinnick T.M., Good R.C.: Mycobacterial taxonomy; *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.*, 1994, 13, 894-901.
77. Small P.M., Fujiwara P.I.: Management of tuberculosis in the United States; *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 189-200.
78. Smith P.G., Moss A.R.: Epidemiology of tuberculosis. În: *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*; Bloom B.R. (coord.), ASM Press, 1994, 47-59.
79. Snider D.E., Raviglione M., Kochi A.: Global burden of tuberculosis. În: *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*; Bloom B.R. (coord.), ASM Press, 1994, 3-11.
80. Stead W.W., Eisenach K.D., Cave M.D. *et al.*: When did *Mycobacterium tuberculosis* infection first occur in the New World?; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151, 1267-1268.
81. Talbot E.A., Perkins M.D., Silva S.F., Frothingham R.: Disseminated bacille Calmette-Guerin disease after vaccination: case report and review; *Clin. Inf. Dis.*, 1997, 24, 1139-46.
82. Tanguis H.G., Cayla J.A., Garcia de Olalla P.G. *et al.*: Factors predicting non-completion of tuberculosis treatment among HIV-infected patients in Barcelona (1987-1996); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2000, 4, 55-60.
83. Vanham G., Toossi Z., Hirsch C.S. *et al.*: Examining a paradox in the pathogenesis of human pulmonary tuberculosis: immune activation and suppression/anergy; *Tuberc. Lung Dis.*, 1997, 78, 145-158.
84. Volmink J., Garner P.: Interventions for promoting adherence to tuberculosis management; *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file], (2):CD000010, 2000.
85. Volmink J., Garner P.: Systematic review of randomized controlled trials of strategies to promote adherence to tuberculosis treatment; *BMJ*, 1997, 315, 1403-1406.
86. Walmsley S.L.: Screening and Isoniazid Prophylactic Therapy for Tuberculosis, *Health Canada, Clinical Preventive Health Care*; Canadian Government Publishing, 1994, 754-764.

87. Wayne L.G., Kubica G.P.: Family *Mycobacteriaceae*. În: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*; vol. 2, Williams & Wilkins Co., 1986, 1436-57.
88. *** CDC. A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States; *MMWR*, 1989, 38, 269-272.
89. *** World Health Organization, Tuberculosis control and research strategies for the 1990's: memorandum from a WHO meeting; *Bull. WHO*, 1992, 70, 17-21.
90. *** Screening for Tuberculosis Infection – Including Bacille Calmette – Guérin Immunization; US Preventive Services Task Force, *Guide to Clinical Preventive Services*, ediţia a II-a, OPG Industries Inc., 1994, 277-286.
91. *** CDC. Essential Components, of a Tuberculosis Prevention and Control Program; *MMWR*, 1995, 44, RR-11, 1-17.
92. *** CDC. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: a joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices; *MMWR*, 1996, 45, RR-4, 8-9.
93. *** World Health Organization, Ad Hoc Committee on Health Relating to Future Intervention Options: *Investing in Health Research and Development*; WHO Geneva, TDR/Gen/96.1, 1996.
94. *** Ministère du Travail et des Affaires Sociales, Tuberculose; traitement et prévention; *Bull. Epid. Hebdom.*, 1997, 1-84.
95. *** Ministerul Sănătăţii, Programul Naţional de prevenire şi control a tuberculozei 1997-2000; 1997.
96. *** CDC. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations; *MMWR*, 1998, 47, RR-11, 19-34.
97. *** CDC. Tuberculosis Elimination Revisited: Obstacles, Opportunities and a Renewed Commitment; *MMWR*, 1999, 48, RR-9, 1-13.
98. *** CDC. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection; *MMWR*, 2000, 49, RR-6, 1-51.
99. *** World Health Organization: *Fourth Meeting of National Tuberculosis Programme Managers*; WHO Report, EUR/00/5017613, 2000.
100. *** World Health Organization: BCG in immunization programmes; *Weekly Epid. Record*, 2001, 5, 33-39.
101. *** World Health Organization: *Global Tuberculosis Control*; WHO Report 2001, WHO/CDS/TB/2001.287, 2001.

Lepra

Monica Sabău

Date generale

Lepra este una dintre cele mai vechi boli, recunoscută încă de civilizaţia egipteană, chineză şi indiană. Primele referiri la această afecţiune datează din anul 600 î.Hr. A fost iniţial semnalată în Extremul Orient, de unde s-a extins în Orientul Apropiat, Africa şi, ulterior, în Europa. Vârful de incidenţă a bolii, pe continentul european, a fost în Evul Mediu, după care a scăzut treptat. În America, lepra a fost adusă de către exploratorii spanioli, mai târziu, prin comerţul cu sclavi. Afecţiunea a cuprins regiuni vaste ale globului, fiind considerată o maladie infecţioasă incurabilă, motiv pentru care victimele erau excluse din societate şi izolate în leprozerii.

Astăzi, boala mai evoluează endemic în anumite zone geografice, dar numărul cazurilor a scăzut simţitor, lărgirea gamei de droguri bactericide, introducerea şi monitorizarea tratamentului multidrog având o contribuţie esenţială (31, 32). Astfel, de la 4-5 milioane pacienţi cu lepră în 1985, numărul a scăzut la 2,7 milioane în 1994 şi la sub 1 milion în 1998 (3, 14, 32, 33). Frecvenţa mai ridicată a bolii a fost semnalată în regiunile tropicale şi subtropicale: 72% din pacienţii cu lepră sunt în Asia şi în Oceania, 18% în Africa, 7% în America (7, 9). Aproximativ 92% din bolnavi sunt concentraţi în 16 ţări, pe primele locuri situându-se India şi Brazilia (14, 32, 33). Nivelul de prevalenţă a infecţiei este variabil, de la 0,5-1,5‰ locuitori în America Latină la 20-30‰ în zone din Africa, mai ales la sud de Sahara. Lepra nu a ocolit nici continentul european, la începutul secolului XX fiind semnalată o frecvenţă mai ridicată a cazurilor în Norvegia, Spania, Portugalia, Grecia, Turcia.

Cu toate observaţiile şi investigaţiile efectuate de la descoperirea bolii şi a agentului cauzal, există încă o serie de aspecte insuficient elucidate, aspecte legate de structura agentului etiologic, patogenia, epidemiologia şi istoria naturală a bolii (modalităţile reale de transmitere a germenului), dacă există sau nu stare de portaj la om, dacă există surse extraumane de *Mycobacterium leprae* şi o predispoziţie genetică pentru boală. De asemenea, cultivarea *in vitro* a *M. leprae* şi obţinerea unui vaccin rămân încă în stadiul de deziderat. Clarificarea celor mai multe dintre aceste probleme depinde de o mai bună cunoaştere a biologiei moleculare a *M. leprae* şi de aprecierea mai corectă a răspunsului gazdei la infecţie.

Agentul etiologic

Mycobacterium leprae a fost descoperit de Hansen, în 1873. Taxonomic este încadrat în genul *Mycobacterium*. Ca şi alte micobacterii, este un bacil acido-alcoolo-rezistent şi un parazit intracelular obligatoriu. În general, nu are o rezistenţă prea mare la condiţiile de mediu extern. Totuşi, supravieţuieşte la temperaturi scăzute (–80°C) perioade mai lungi de timp; în picăturile septice care şi-au pierdut umiditatea, timp de câteva zile; în gheaţă, timp de câteva săptămâni; este distrus la temperatura de 45°C, activitatea antigenică menţinându-se însă la 100°C. *M. leprae* este sensibil la

sulfone (dapsone), rifampicină, clorfazimină, tioamidă. În ultimul timp sunt utilizate în tratamentul leprei noi droguri cu acțiune bactericidă: fluoroquinolone, minocyclina, clarithromycina (8, 21) care elimină bacili viabili din organismul infectat, dar nu pot preveni modificările țesutului nervos de la nivelul nervilor periferici dacă invazia acestora a avut loc. În timp, tratamentul monodrog a dus la selectarea de mutanți de rezistență, în special la sulfone, tioamide și în proporții mai mici la celelalte medicamente. Din acest motiv, OMS a recomandat, în 1982 și 1988, terapia multidrog. Asocierea de droguri conduce la vindecarea leprei paucibacilare în aproximativ 6 luni, iar a celei multibacilară, în 12-24 luni (29, 31). *Mycobacterium leprae* nu a putut fi cultivat pe medii artificiale. Unele animale (șobolanii și hamsterii) sunt sensibile la infecție după inocularea pe cale intravenoasă, intraperitoneală sau intratesticulară. Se poate multiplica de asemenea intens în mamiferul *Tatuu armandillos* sau în țesutul plantar de șoarece. Infecția spontană cu *M. leprae* s-a evidențiat la armandillos, cimpanzei, cynomolgus (28).

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen. Lepra este o boală exclusiv umană, *omul bolnav* fiind unica sursă care elimină *M. leprae* prin secreții nazale, distrucții celulare, produse ce poartă o încărcătură bacteriană foarte mare. Un pacient cu *lepră lepromatoasă* poate descărca până la $6{,}8\times10^{10}$ bacili printr-un singur strănut; respectiv un gram de țesut conține 7 miliarde de bacili (24). Eliminarea *M. leprae* prin leziuni accidentale ale pielii sau leziuni de grataj are un rol epidemiologic mai mic decât eliminarea de la nivelul tractusului respirator; eliminarea prin materii fecale și urină nu a fost documentată (19, 24). Contagiozitatea bolnavilor cu *lepră lepromatoasă* este de aproximativ 4 ori mai mare decât în *lepra tuberculoidă* și durează atât timp cât bacilii sunt prezenți în organism. *Purtătorii sănătoși* sunt o altă sursă. *M. leprae* a fost izolat de pe tegumentele sau din cavitatea nazală a contacților cu bolnavii.

Modurile și căile de transmitere. Transmiterea *M. leprae* se realizează în *mod direct* prin contactul cu produsele de la nivelul mucoasei nazofaringiane sau cu tegumentele, în cazul lezării acestora. Necesitatea existenței unor microleziuni tegumentare pentru transmiterea directă a *M. leprae* a fost dovedită experimental pe șoareci (15, 20). Contactul strâns cu persoane bolnave în familii crește de 5-8 ori riscul de apariție a leprei, până la 10% din contacții familiali ai pacienților cu lepră dezvoltând boala (3, 9, 13). Picăturile septice diseminate prin tuse, strănut sau vorbire au o încărcătură bacteriană mare, $6\text{-}7\times10^{10}$ bacili. *Mycobacterium leprae* se găsește în glanda mamară și se poate elimina prin laptele matern; copilul alimentat natural poate ingera până la 2 milioane de bacili pe zi, în cazul în care mama are lepră netratată. Cu toate că *M. leprae* a fost evidențiat în spermă, studii epidemiologice au arătat că transmiterea sexuală are un rol neglijabil. *Modul indirect* se poate realiza prin intermediul nucleosolilor vehiculați de aer, prin instrumente contaminate folosite pentru tatuaj sau prin intermediul insectelor hematofage (13).

Receptivitatea este generală; evoluția gravă sau mai puțin gravă a cazurilor, concentrarea bolnavilor în anumite zone geografice depind de factori incomplet elucidați. Aglomerările de cazuri cu lepră, mai ales în zone cu endemicitate mică, ar putea fi explicate prin existența unei predispoziții genetice față de infecție (5). Cu toate că nu s-a stabilit o legătură netă între HLA și sensibilitatea la infecție, HLA-DR2 și HLA-DR3 s-au detectat cu o frecvență mai ridicată în *lepra tuberculoidă*, în timp ce HLA-DQ1 este asociat cu sensibilitatea la *lepra lepromatoasă* și *lepra intermediară*. Unele deficiențe ale mecanismelor care asigură imunitatea mediată celular pot favoriza instalarea bolii, dar mai ales o pot agrava. S-a suspectat că infecția HIV ar putea fi un factor de risc pentru apariția leprei, dar studii efectuate în diverse zone ale globului nu au documentat această legătură (26). Infecția HIV poate să constituie însă un risc pentru apariția nevritelor.

Factorii favorizanți naturali (clima tropicală), cei de mediu (aglomerații, coabitarea strânsă în familii în condiții insalubre și de microclimat necorespunzător), respectiv standardul cultural și educațional scăzut, la fel ca și slaba accesibilitate și adresabilitate la serviciile medicale pot amplifica manifestarea procesului epidemiologic (13, 27, 35). Îmbunătățirea condițiilor de viață, școlarizarea, educarea populației privind boala au redus, în ultimul timp, riscul de apariție a leprei (23).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Lepra evoluează *sporadic* și *endemic*. Cazurile *sporadice* se înregistrează actualmente în SUA, Canada sau Europa de Vest, între imigranți care au contractat infecția în zonele endemice de origine înainte de stabilirea în țările de adopție (14, 19). *Endemia* de lepră evoluează în Asia, Africa, America Latină, dar prevalența cea mai ridicată este raportată în India și Brazilia (14, 32, 33). *Indexul lepromatos* (proporția de pacienți cu *lepră lepromatoasă* din totalul cazurilor cu lepră) este de 5% în Africa, 25-30% în India și 50% în America Latină (24). În Europa există țări în care lepra a fost endemică (Norvegia, Spania, Portugalia, Turcia). Mici focare reziduale au fost semnalate în Texas și Louisiana (SUA). În zonele endemice, lepra are o evoluție bimodală, cu un punct maxim de afectare a populației la vârsta de 15 ani și de 30 de ani, o scădere a numărului de cazuri după 20 de ani și menținerea prevalenței în platou, între 30 și 60 de ani (9, 13). Boala apare rar la copiii de 1-2 ani și în mod excepțional la sugari. În zonele endemice există o afectare predilectă a sexului masculin, raportul B/F fiind, în 1997, de 1,5/1 (33). Chiar și pentru zonele endemice numărul cazurilor cu lepră a scăzut simțitor (sub 1 milion în 1998), consecință a îmbunătățirii asistenței medicale și a introducerii tratamentului multidrog.

Semne clinice de recunoaștere

Lepra este o afecțiune cronică, având o perioadă de *incubație* apreciată la 2,9-5,3 ani în *lepra tuberculoidă* și la 9,3-11,6 ani în *lepra lepromatoasă* (24). Evoluția postinfecție spre aceste forme clinice este legată de gradul de imunitate mediată celular. Un nivel ridicat al imunității celulare conduce la eliminarea bacililor și apariția formei benigne (lepra tuberculoidă), în timp ce absența imunității celulare conduce la forma malignă

(lepra lepromatoasă). A fost descrisă şi lepra intermediară („*borderline*") cu importanţă epidemiologică deosebită (34).

Lepra tuberculoidă (LT) este forma localizată a bolii, caracterizată prin leziuni tegumentare, hipopigmentate, asimetrice; sensibilitatea tactilă la nivelul acestor leziuni este diminuată sau abolită. Afectarea nervilor periferici este limitată. Boala are un prognostic bun. *Lepra lepromatoasă (LL)* are un debut insidios marcat de leziuni tegumentare, macule, papule hipopigmentate, care se pot transforma în placarde şi noduli cu dispoziţie bilaterală şi simetrică. Sunt invadate mucoasele, unele organe interne, sistemul osos. Se produce diminuarea sensibilităţii, apar deficienţe senzitivo-motorii, perforaţii ale septului nazal, ulceraţii laringiene, modificări oculare (keratite, iridociclite), glomerulonefrită, osteoporoză, orhite care pot conduce la atrofii testiculare. Afectarea nervoasă este ceva mai tardivă şi se traduce prin apariţia de polinevrite, pareze, paralizii.

Lepra intermediară (LI) – „borderline": borderline tuberculoid leprosy (BT), *borderline leprosy* (BB), *borderline lepromatous leprosy* (BL) sunt forme care apar la pacienţii situaţi imunologic între cele două forme LT şi LL. În funcţie de rezistenţa organismului, leziunile cutanate pot fi asemănătoare cu LL sau LT. Afectarea nervoasă apare precoce, este severă, interesând un număr mare de nervi periferici (Fig. 1).

Diagnosticul de laborator constă în: evidenţierea directă a *M. leprae* pe frotiuri colorate cu Ziehl, frotiuri efectuate din produsele recoltate de la nivelul leziunilor cutanate şi mucoase; examenul bioptic din leziunile suspecte; evidenţierea produselor genice ale *M. leprae* prin tehnica polimerazică în lanţ, respectiv a mutanţilor genetici prin testul ADN (16, 17); intradermoreacţia la lepromină evidenţiază răspunsul *in vivo* la suspensia de *M. leprae* omorâtă prin căldură; testul poate fi interpretat la 48-72 ore (reacţia Fernandes), pozitivitatea indică hipersensibilitatea la componentele solubile ale leprominei; citirea se face şi la 21-28 zile, reacţia Mitsuda, prin care este demonstrat răspunsul granulomatos faţă de antigenele bacilare, tradus prin apariţia unei infiltraţii nodulare, denotă instalarea în organismul gazdei a imunităţii cu suport celular; ambele teste sunt pozitive în LT şi negative la pacienţii cu LL; testul la lepromină nu este pentru diagnostic, deoarece pot să apară reacţii fals pozitive la persoane fără infecţie leproasă; sensibilizarea organismului faţă de *M. leprae* mai poate fi dovedită prin testul de transformare a limfocitelor; determinarea anticorpilor fenol glicolipid – 1 (PGL – 1) (2).

Prevenţia

Prevenţia generală constă în: educaţia comunitară intensivă şi ameliorarea programelor de informare a populaţiei privind recunoaşterea primelor semne de boală, necesitatea consultului medical, rolul bolnavului ca sursă de germeni şi modalităţile de difuziune a acestora, protejarea subiecţilor receptivi. *Prevenţia specială*. Încercările de a preveni apariţia de noi cazuri utilizând chimioterapice (dapsone sau rifampicină) nu dau rezultate, nefiind recomandate (31). *Prevenţia specifică*. Vaccinarea BCG s-a dovedit a avea o acţiune prevenţională faţă de infecţia cu *M. leprae*, gradul de protecţie variind foarte mult şi fiind probabil legat de factori genetici. O strategie de vaccinare BCG la scară mondială nu este fezabilă, dar pentru zone unde lepra este intens endemică acţiunea protectivă a vaccinării BCG s-a dovedit a fi relevantă. Au fost efectuate, până

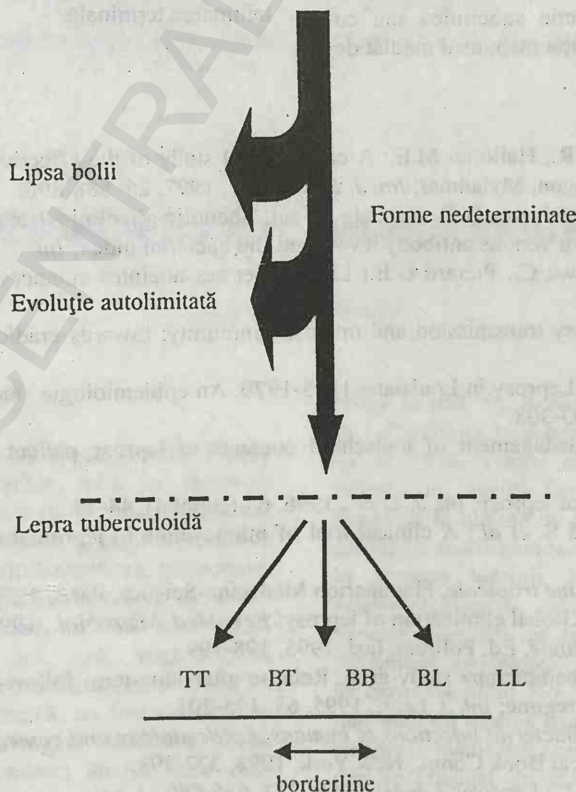


Fig. 1. *Spectrul clinic al infecţiei cu* Mycobacterium leprae

în prezent, mai multe cercetări epidemiologice şi clinice randomizate şi studii caz-control în Uganda, India, Noua Guinee, din care a rezultat că una sau mai multe doze de vaccin BCG induc o protecţie faţă de lepră de 50-80%. Protecţie mai redusă, de numai 20%, a fost notată în studiul efectuat în Myanmar (1, 18, 22). Riscul de infecţie cu *M. leprae* în absenţa vaccinării cu BCG a fost estimat la 2-5% (1).

După anul 1971, când s-a reuşit cultivarea *in vivo* a *M. leprae* în ţesuturile mamiferului tatuu, au fost elaborate şi experimentate *vaccinuri* cu *M. leprae* extras din aceste ţesuturi, omorât prin iradiere. Prin recombinare genetică s-a reuşit separarea unor proteine cu rol antigenic. Genele care codifică proteina de 65 kD sunt înalt conservate; secvenţele aminoacizilor acestei proteine izolate din *M. leprae*, *M. tuberculosis* şi *M. bovis*-BCG indică o analogie de 95%, ceea ce explică probabil şi protecţia conferită de vaccin faţă de lepră. Răspunsul în anticorpi faţă de antigenul recombinant de 65 kD a fost demonstrat (30).

Vaccinurile constituite din *mixturi antigenice* (*M. leprae* omorât + BCG), vaccinurile preparate din *polipeptide sintetice* sau cele obţinute prin *recombinare genetică* (clonarea de gene a *M. leprae* pe vectori ca *E. coli*, *M. smegmatis*, *M. bovis*-BCG sau *Streptomyces lividans*) se află, de asemenea, în stadiul de experimentare (11, 25). Secvenţele genomice protective ale ADN-ului *M. leprae*, actualmente identificate, vor sta la baza a noi generaţii de vaccinuri (25).

Utilizarea pe scară largă a unui vaccin antilepră întâmpină unele dificultăţi. Fiind o boală cu o perioadă foarte lungă de incubaţie şi cu manifestări clinice variate, ar fi nevoie, pentru evaluarea rezultatelor, de o perioadă de peste 10-15 ani de la iniţierea vaccinării, la 80.000-100.000 persoane. De asemenea, administrarea vaccinului la persoane cu infecţie subclinică sau cu boală nediagnosticată ar putea iniţia răspunsul mediat de celulele T faţă de celulele infectate ale gazdei, producând agravarea leziunilor, în special pe nervii periferici.

Prevenţia terţiară-recuperatorie se referă la reeducarea funcţională şi recuperatorie a forţei musculare şi după amputare, la protezarea corespunzătoare şi readaptarea profesională, în asociere cu psihoterapia.

Combaterea

Combaterea se axează în principal pe efectuarea de anchete epidemiologice pentru a depista bolnavii şi a-i include în programe terapeutice standardizate şi monitorizate, pentru a stopa riscul transmiterii şi, implicit, a diminua incidenţa bolii. Depistarea activă în zonele endemice necesită implementarea unor programe de informare a populaţiei privind semnele clinice ale bolii şi educarea bolnavilor privind adresabilitatea la serviciile de specialitate. Depistarea cazurilor noi de boală între contacţii bolnavilor se poate realiza prin anchete epidemiologice şi examene periodice, cu supraveghere activă care poate dura până la 10 ani. Bolnavii sunt internaţi în servicii de specialitate, unde primesc tratamentul standardizat, iar înregistrarea şi raportarea acestora sunt obligatorii. Tratamentul multidrog permite diminuarea circulaţiei *M. leprae*; previne instalarea rezistenţei germenului la medicamentele utilizate; permite vindecarea bacteriologică a leprei paucibacilare în 6 luni, iar a celei multibacilare în 2 ani; contribuie la reducerea cazurilor cu invaliditate. De la introducerea terapiei multidrog, aproximativ 10 milioane de pacienţi au beneficiat de tratament cu rezultate bune (14), cu o rată a recidivelor în jur de 1% (3, 12). La toate acestea se asociază decontaminarea curentă a produselor patologice (secreţiile nazale, cutanate etc.), precum şi decontaminarea terminală.

Bibliografie

1. Bertolli J., Pangi C., Frerichs R., Halloran M.E.: A case-control study of the effectiveness of the BCG vaccine for presenting leprosy in Yangon, Myianmar; *Int. J. Epidemiol.*, 1997, 26, 888-896.
2. Buhrer S.S., Smits H.L., Gussenhover G.C. *et al.*: Ig M anti phenolic glicolipid-1 antibody meausurement for skin smears site: corelation with venous antibody levels and the bacterial index; *Int. J. Lepr.*, 1997, 65, 465-468.
3. Clotuche A., Goffin V., Letawe C., Piérard G.E.: La lèpre et ses atteintes cutaneés et neurologiques; *Rev. Méd. Liège*, 2000, 55, 577-580.
4. Cree I.A., Smith W.C.: Leprosy transmission and mucosal immunity; towards eradication?; *Lepr. Rev.*, 1998, 69, 112-121.
5. Feldman R.A., Sturdivant M.: Leprosy in Louisiana 1855-1970. An epidemiologic study of long term trends; *Am. J. Epidemiol.*, 1975, 102, 303-308.
6. Felice G.A., Fraser D.W.: Management of household contacts of leprosy patients; *Ann. Int. Med.*, 1978, 88, 538-542.
7. Fine P.E.: Primary prevention of leprosy; *Int. J. Lepr.*, 1996, 64 (suppl 4), 44-45.
8. Gelber R.H., Fukuda K., Byrd S. *et al.*: A clinical trial of minocycline in lepromatous leprosy; *BMJ*, 1992, 304, 91-97.
9. Gentilini M.: Lèpre. În: *Médecine tropicale*, Flammarion Médecine-Science, Paris, 1993, 289-309.
10. Gillis T.P., Krahenbuhl J.L.: Global elimination of leprosy; *Rev. Med. Microbiol.*, 1998, 9, 39-48.
11. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*, Ed. Polirom, Iaşi, 1995, 198-199.
12. Jamet P., Ji B.: Marchoux chemoterapy study grup. Relapse after long-term follow-up of multibacillary patients treated by who multidrug regime; *Int. J. Lepr.*, 1995, 63, 195-201.
13. Jacobson R.R.: Leprosy. În: *Bacterial infections of humans. Epidemiology and control*; Evans A.S. and Brachman P. (coord.), Plenum Medical Book Comp., New York, 1998, 377-393.
14. Jacobson R.R., Krahenbuhl J.L.: Leprosy; *Lancet*, 1999, 353, 655-660.
15. Job C.K., Chehl S.K., Hastings R.C.: Transmission of leprosy in nude mice through thorn pricks; *Int. J. Lepr.*, 1994, 62, 395-400.

16. Job C.K., Jayakumar J., Williams D.L., Gillis T.P.: Role of polymerase chain reaction in the diagnosis of early leprosy; *Int. J. Lepr.*, 1997, 65, 461-466.
17. Kampirapap K., Singtham N., Klaster R.P.: DNA amplification for detection of leprosy and assessment of efficacy of leprosy chemotherapy; *Int. J. Lepr.*, 1998, 66, 16-21.
18. Karonga A.: Prevention trial group. Randomised controlled triale of single BCG, repeted BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi; *Lancet*, 1996, 348, 17-24.
19. Lockwood D.N., McAdam K.P.: Leprosy. În: *Infectious diseases*; Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow M.R. (coord.), Saunders Co, Philadelphia, 1998, 1528-1541.
20. Mc Dermott-Lancaster R.D., Mc Dougall A.C.: Mode de transmission and histology of *Mycobacterium leprae* infection in nude mice; *Int. J. Exp. Pathol.*, 1990, 71, 689-693.
21. Pattyn S.R., Ghys P., Janssens L. *et al.*: A randomised clinical trial of two single-dose treatments for paucibacillary leprosy; *Lepr. Rev.*, 1994, 65, 45-50.
22. Ponnighaus J.M., Fine P.E., Sterne J.A. *et al.*: Efficacy of BCG vaccin against leprosy and tuberculosis in Northern Malawi; *Lancet*, 1992, 339, 636-639.
23. Ponnighaus J.M., Fine P.E., Sterne J.A. *et al.*: Extended schooling and good housing conditions are associated with reduced risk of leprosy in rural Malawi; *Int. J. Lepr.*, 1994, 62, 345-350.
24. Sansarricq H.: Epidémiologie de la lèpre. În: *La Lèpre*; Sansarricq H. (coord.), Ellipses , Paris, 1995, 50-72.
25. Sansarricq H., Daumerie D.: Stratégie de lutte contre la lèpre. În: *La Lèpre*, Sansarricq H. (coord.), Ellipses, Paris, 1995, 314-324.
26. Sekar B., Jayasheela M., Chattopadhaya D. *et al.*: Prevalence of HIV infection and high-risk characteristics among leprosy patients of south India: a case control study; *Int. J. Lepr.*, 1994, 65, 527-532.
27. Sterne J.A., Ponnighaus J.M., Fine P.M., Malema S.S.: Geographic determinant of leprosy in Karonga District, Northern Malawi; *Int. J. Epidemiol.*, 1995, 24, 1211-1222.
28. Valverde C.R., Canfield D., Tarara R. *et al.*: Spontaneous leprosy in a wilde – caugh cynomolgus macaque; *Int. J. Lepr.*, 1998, 66, 140-148
29. Waters M.F.: Is it safe to shorten multidrug therapy for lepromatous (BL and LL) leprosy to 12 months?; *Lepr. Rev.*, 1998, 69, 110-111.
30. Wilkinson K.A., Katoch V., Sengupta U. *et al.*: Immune responses to recombinant proteine of *Mycobacterium leprae*; *J. Infect. Dis.*, 1999, 179, 1034-1037.
31. *** World Health Organization Expert Committee on Leprosy: Chemotherapy of leprosy; *WHO Tech. Rep. Ser.*, nr. 847, 1994, 1-52.
32. *** World Health Organization: Leprosy; *Bull WHO*, 1998, 76, Suppl. 2, 133-134.
33. *** World Health Organization: Progress towards leprosy elimination; *Weekly Epid. Rec.*, 1998, 73, 153-160.
34. *** World Health Organization. Expert Committee on Leprosy; 7th report, *WHO Tech. Rep. Ser.*, nr. 874, Geneva, 1998, 10-38.
35. *** World Health Organization: Impact of leprosy on the quality of life; *Bull. WHO*, 1999, 77, 515-517.

Micobacterioze netuberculoase

Constantin Ciufecu

Date generale

În ultimele decenii, micobacteriozele netuberculoase au focalizat atenţia specialiştilor, care au remarcat extinderea patologiei pulmonare cu un nou capitol, cel al micobacteriozelor netuberculoase cu implicaţii clinice şi epidemiologice. Primele micobacterioze pulmonare, cu bacili atipici, au fost semnalate sporadic, în prima jumătate a secolului XX, când au fost identificate numeroase micobacterii în sol, apă, vegetaţie, la animale. Întrucât inocularea experimentală, la cobai, nu a determinat o boală caracteristică, au fost considerate nepatogene pentru om, convingere susţinută şi de dificultăţile de cultivare şi izolare, atenţia fiind concentrată pe frecvenţa mare a cazurilor de tuberculoză.

După 1950, progresele în diagnosticul bacteriologic al micobacteriilor au permis recunoaşterea acestora, mai ales că în ţările industrializate frecvenţa tuberculozei s-a redus. În anii '50, în SUA s-a identificat micobacterioza la 1-2% dintre bolnavii din sanatoriile de tuberculoză, iar în 1954, Timpe clasifică micobacteriile netuberculoase în: agenţi *fotocromogeni*, care produc după expunere la lumină un pigment galben-portocaliu, fiind patogeni; *scotocromogeni*, care produc acelaşi pigment în absenţa luminii, având o patogenitate redusă; *nonfotocromogeni*, cei patogeni şi cei consideraţi, în general, saprofiţi cu creştere rapidă în aproximativ o săptămână, comparativ cu cele 3-6 săptămâni necesare în cazul bacilului Koch (BK). Această clasificare are mai mult un interes istoric, ea fiind înlocuită de o alta, pe specii, manifestări clinice şi rezultatele testului intradermic efectuat cu diverse antigene de micobacterii netuberculoase, care atestă slaba corelaţie cu ceea ce era considerat patognomonic pentru tuberculoză: hipersensibilitatea la PPD şi calcificările pulmonare. Studii la peste 600.000 de recruţi din marina SUA au arătat că

micobacteriozele netuberculoase sunt foarte frecvente, în contrast cu boala netuberculoasă. Cu alte cuvinte, virajul tuberculinic nu era în mod specific determinat numai de *Mycobacterium tuberculosis* şi *M. bovis*. Micobacteriile în speţă au fost denumite fie *atipice* (în clinică), anonime, oportuniste, ambientale, neclasificate, fie *netuberculoase*, termen de preferat şi cu cea mai mare circulaţie, deoarece nu sunt atipice, fiind de fapt tipice pentru specia de care aparţin, nu sunt anonime, fiind clasificate, sunt oportuniste numai prin raportare la gazdă etc.

Natura şi originea micobacteriilor nu sunt cunoscute. Ipoteza derivării acestora din BK, sub influenţa de durată a tuberculostaticelor, sau ipoteza potrivit căreia ele ar fi forme intermediare între micobacteriile saprofite şi BK necesită clasificări; în ciuda asemănărilor frapante cu BK, micobacteriile netuberculoase reprezintă specii distincte, capabile să provoace infecţii şi îmbolnăviri fără nici o legătură cu tuberculoza. În 1968, clasificarea internaţională a bolilor permitea încadrarea micobacteriozelor netuberculoase într-o grupă specială, pentru ca ediţia din 1992 să nu mai prevadă enumerarea şi localizarea bolilor după micobacteria infectantă, cu excepţia localizărilor pulmonare şi cutanate. Datele de morbiditate sunt insuficient cunoscute, raportarea nefiind obligatorie. O evaluare orientativă s-a încercat comparând frecvenţa izolării micobacteriei tuberculoase cu a celor netuberculoase, pe baza datelor furnizate de laboratoarele de referinţă. Se are în vedere că izolarea unei micobacterii netuberculoase nu semnifică neapărat boală, ci, mai degrabă, starea de purtător. Deci izolarea nu rezolvă problema cunoaşterii reale a incidenţei şi prevalenţei micobacteriozelor netuberculoase. Studiile privind testarea cutanată a sensibilităţii cu PPD oferă date referitoare la extinderea infecţiei, mai degrabă decât incriminarea unei specii, iar rapoartele laboratoarelor de diagnostic oferă informaţii utile analizei epidemiologice. În mod obişnuit, diagnosticul prezumtiv se bazează pe punerea în evidenţă, pe frotiuri, a unor germeni acido-alcoolo-rezistenţi în lichide şi ţesuturi, fără a diferenţia micobacteriile tuberculoase de cele netuberculoase. Sunt utilizate, de asemenea, teste biochimice pe baza cărora se identifică speciile micobacteriene (analiza fenotipică), la care se adaugă şi metodele moderne ale biologiei moleculare şi analiza genetică. Diferenţierea speciilor este dificilă în practică, nu are importanţă clinică, fiind însă utilă din punct de vedere epidemiologic. Pentru cultivare, contează mediul utilizat, temperatura şi durata de incubare. Testele necesare identificării sunt numeroase (producerea de niacină, reducerea nitraţilor, hidroliza Tween 80, toleranţa la NaCl 5%, pigmentaţia, prezenţa catalazei, ureazei, aril-sulfatazei, sensibilitatea la hidrazida acidului thiofen-2 carboxilic). Există algoritmi practicaţi, adaptaţi speciilor necromogene, fotocromogene, scotocromogene şi celor cu creştere rapidă. Durata lungă necesară identificării a impus utilizarea tot mai frecventă a testelor rapide (PCR, hibridare cu ajutorul unor sonde ADN cu secvenţe nucleotidice specifice unor micobacterii, spoligotipajul, analiza polimorfismului fragmentelor de restricţie, identificarea profilului acizilor micolici, metode radiometrice, gaz şi lichidcromatografia). Metodele serologice şi imunologice au şi ele limitele lor, între care prezenţa anticorpilor după infecţie, inclusiv atipică, şi reacţiile lor încrucişate cu diverse antigene micobacteriene netuberculoase sau lipsa lor în imunodepresii severe. Testele cutanate, cu diverse antigene *tuberculin-like*, întâmpină dificultatea majoră a reactivităţii încrucişate, diagnosticul bazându-se pe reacţiile cutanate cu un diametru mai mare în cazul antigenului omolog. În clinică, după testul i.d. cu PPD, reacţiile cu un diametru mai mic de 6-8 mm sunt atribuite micobacteriilor netuberculoase.

Agentul etiologic

Micobacteriile netuberculoase aparţin genului *Mycobacterium* şi necesită medii nutritive deosebite pentru creştere, sunt acido-alcoolo-rezistenţi, cresc lent pe mediile de diagnostic. Speciile patogene sunt mult mai puţin virulente decât *M. tuberculosis*. Conţinutul bogat în lipide şi săruri al peretelui celular le conferă acid-alcoolo-rezistenţă, capacitatea de a determina infecţii cronice granulomatoase şi sensibilitate la un număr redus de antibiotice şi chimioterapice. De exemplu, complexul *Mycobacterium avium* este sensibil doar la rifabutin şi claritromicin. *M. kansasii* este sensibil la etanbutol şi rifampin, iar *M. fortuitin*, la sulfamide şi eritromocină. Rezistenţa şi supravieţuirea în mediul exterior sunt mari. Astfel, *M. avium* supravieţuieşte zeci şi sute de zile în carcase, organe, cereale, culturi, talaş, ape fecaloid menajere, sol, paie, textile, apă; *Mycobacterium kansasii*, în apă, supravieţuieşte peste 100 de zile etc. Micobacteriile netuberculoase sunt răspândite în natură, fiind ubicvitare; peste jumătate din cele 70 de specii cunoscute prezintă interes medical. Creşterea prevalenţei imunodeficienţilor a diversificat şi crescut gama micobacteriilor „condiţionat patogene”.

M. netuberculoase au fost izolate de la omul bolnav, uneori împreună cu BK, şi de la purtător; acestor surse umane nu li se acordă însă un rol important, dovadă fiind absenţa diseminării intrafamiliale în jurul bolnavului declarat. Aceste micobacterii au fost izolate de la taurine, porcine, cabaline, câini, pisici (*Mycobacterium intracellulare*), păsări de curte (*M. avium*); au mai fost izolate şi din lapte şi produse lactate, din soluri şi apa de suprafaţă, piscine, apă de robinet, acvarii, heleşteie, crescătorii de peşte, din fructele şi legumele care cresc pe sol; micobacteriile pot fi transportate prin rădăcini în plantă prin osmocapilaritate.

În funcţie de specia gazdei, s-au izolat micobacterii netuberculoase: *M. marinum* (piscine, acvarii, peşti); *M. ulcerans* (zonele tropicale); *M. avium intracellulare* (păsări de curte, apă de suprafaţă, râuri); *M. kansasii* (apă, soluri, nisipurile galeriilor din minele de cărbune); *M. xenopii* (apă, instalaţii centrale, animale, păsări de mare); *M. scrofulaceum* (apă de suprafaţă, piscine, soluri); *M. fortuitum* (sol, apă, praful din gospodării şi din mediul spitalicesc); *M. chelonei* (sol, apă, praf). În practică este dificil să se stabilească sursa de micobacterie netuberculoasă, iar căile de transmitere sunt multiple şi variate.

Patogenie şi imunitate. Cunoştinţele sunt foarte reduse atât cu privire la patogeneză, cât şi la imunitatea postinfecţie. Infecţiile diagnosticate la pacienţi imunocompetenţi sunt asociate cu formarea granulomului, ceea ce sugerează că modelul patogenezei tuberculozei se poate aplica şi în cazul acestora. Leziunea granulomatoasă apare la poarta de intrare, vindecându-se şi

trecând de obicei neremarcată. În absența acestui răspuns mediat celular are loc diseminarea. Nu se cunoaște durata incubației; boala apare însă, ca și în tuberculoză, după un interval lung de timp.

Aspecte epidemiologice

Nu există suficiente date disponibile privind sursele, modurile și căile de transmitere. Se admite că **sursele** sunt reprezentate de omul bolnav sau purtător de micobacterii netuberculoase.

Transmiterea interumană este posibilă, dar nu este documentată pentru toate bacteriile netuberculoase. Transmiterea prin nucleosolii septici care pătrund pe căile aeriene până în alveole este dovedită. Transmiterea atât de la sursele umane, cât și de la cele animale se poate face prin aer sau alimente contaminate și prin contact direct cu sursele când apar ulcere cutanate. Infecțiile nosocomiale (*M. fortuitum*) se transmit prin aerosolizarea apei de robinet sau prin soluții contaminate, echipamente de hemodializă. Adenitele copiilor apar în urma contactului cu solul contaminat. În cazul *M. avium*, prezent în crescătoriile de păsări și de porci, transmiterea de la animal la om nu a fost documentată.

Semne clinice de recunoaștere

Infecțiile inaparente sunt frecvent întâlnite în anumite arii geografice. Micobacteriile netuberculoase pot fi izolate din cavitatea bucală, arborele respirator, secrețiile genito-urinare – la persoanele având doar testul intradermic pozitiv. *Determinarea pulmonară* cronică reprezintă o problemă clinică majoră, deoarece nu poate fi diferențiată de tuberculoză decât prin examen bacteriologic și se manifestă prin tuse cronică, expectorație, prezența germenilor acido-alcoolo-rezistenți în spută, prin febră, pierdere în greutate. Simptomatologia și evoluția sunt mai benigne decât în tuberculoză, dar se pot asocia cu suferințe cronice pulmonare (bronșectazii), boala obstructivă cronică, tuberculoza anterioară, cancer; radiologic, prezintă infiltrate, noduli solitari la nivel apical și în lobul mijlociu. Complexul *M. avium* determină infiltrate nodulare progresive și cel mai frecvent se izolează *M. avium*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* și *M. scrofulaceum*. *Limfadenita* submaxilară sau submandibulară, cu supurație și afectarea glandelor salivare, este determinată mai frecvent de *M. avium*, *M. scrofulaceum* și *M. kansasii* decât de *M. tuberculosis* și apare mai ales la copiii sub 5 ani, cu posibilități de regresie spontană. *Leziunile țesuturilor moi*, sub forma abceselor localizate, sunt determinate de *M. fortuitum*, care pătrunde prin leziuni cutanate preexistente. *M. marinum*, fotocromogen, cu habitat în apele dulci sau sărate și care corelează cu diverse activități acvatice (pescuit, crescătorii de pește, înot), prezintă leziunea caracteristică sub forma granulomului de piscină, iar uneori și infecții ale tendoanelor, fasciilor musculare și sinovialei. *Alte localizări* pot fi la nivelul oaselor, articulațiilor, meningelui și tractului genito-urinar. *M. ulcerans* este agentul etiologic al ulcerului Buruli (nodul indolor, granulom ulcerat), care este localizat mai ales la tendoanele extensorilor membrelor. *Boala diseminată*, rară până nu demult, este din ce în ce mai frecvent semnalată în imunodepresie, cum ar fi în SIDA, leucemii, limfoame, terapie supresivă (transplanturi etc.). Hemoculturile sunt pozitive, cazurile grave evoluând cu febră, transpirații, pierderi în greutate, diaree, anemie, dureri abdominale. Orice organ poate fi afectat, îmbogățind simptomatologia. Complexul *M. avium intracellulare*, *M. scrofulaceum* și *M. kansasii* tinde să fie tot mai implicat pe baza asocierii cu SIDA. *M. genavense* induce, la bolnavii SIDA, simptome grave, asemănătoare cu cele determinate de complexul *M. avium intracellulare*. Factorii de risc locali țin de anumite suferințe ale organului afectat; cei generali, de imunodepresie. **Receptivitatea** este evidentă la subiecții cu imunodepresie de orice natură.

Procesul epidemiologic

Dovada unei infecții în antecedente dovedită prin i.d.r. variază la anumite populații de la 0 la 80-90%, iar incidența se consideră a fi de 5% pe an. Dată fiind reactivitatea încrucișată a antigenelor utilizate în testul intradermic, rezultatele nu sunt considerate specifice; o prevalență joasă atestă raritatea infecției pentru respectivul antigen, una înaltă neputând să diferențieze între reacțiile încrucișate și reacția specifică, incriminând specia al cărei antigen a fost utilizat. Prevalența nu poate fi deci cunoscută real nici prin testările intradermice, nici prin izolările din spută, 15-30% dintre acestea fiind considerate cazuri de portaj, dată fiind absența totală a oricărei simptomatologii clinice. Nici izolările raportate de laboratoare nu reflectă realitatea, prezența în spută a unei micobacterii netuberculoase neînsemnând boală. Proporția cazurilor de micobacterioze netuberculoase raportate de spitale, în SUA, variază între 0,5 și 30%, cu o valoare medie de 7%, și în Canada între 0,5 și 15%, cu o valoare medie de 4%. În SUA, în 1980, s-au raportat izolări de 30% din total micobacterii (*M. avium* 21%; *M. fortuitum*, *M. chelonae* 6%; *M. kansasii* 3% și *M. scrofulaceum* 2%). Prevalența estimată s-a ridicat la 1,82‱, reprezentând 20% din cea a tuberculozei. În România, frecvența izolării micobacteriilor netuberculoase, la 100 de spute testate, era de 1,3-6% în 1959, de 1,9% în 1963 și de 0,5% în 1988. Institutul de Pneumoftiziologie găsește 4,6% în 1988 și 3,4% în 1989. Prevalența infecțiilor latente cu valori de 3‰ are semnificații epidemiologice, deoarece riscul celor infectați de a evolua spre boală este de 40 de ori mai redus decât în cazul tuberculozei; reacțiile intradermice cu PPD și reactivitatea încrucișată pot supraevalua infecția tuberculoasă; este posibil ca infecțiile nespecifice să aibă un efect *BCG-like*, conferind imunitate; între cele două tipuri de infecții există interferențe imunitare, cu protecție reciprocă.

Nu se cunosc focare epidemice comunitare, ci numai de tip nosocomial. S-a raportat creșterea colonizării apei potabile cu micobacterii netuberculoase; eventualele cazuri de transmitere de la om la om și de la animal la om nu au semnificație epidemiologică. Nu se transmite la contacții apropiați familial și, în consecință, nu se recomandă izolarea cazurilor de boală. Distribuția geografică este inegală, îmbolnăvirile fiind mai frecvente în zonele tropicale și subtropicale, la altitudini joase, și mai puțin frecvente în zona arctică. Există mari variații de la zonă la zonă, iar în funcție de vârstă se constată manifestări pulmonare mai frecvente la persoanele în vârstă, limfadenopatie la copii, localizări

cutanate la adolescenţi şi tinerii adulţi, reflectând riscul profesional pentru infecţia cu *M. marinum*. Sexul masculin înregistrează mai multe cazuri. Agricultorii, crescătorii de păsări şi porci prezintă un risc sporit, ca şi bolnavii cu pneumoconioze-silicoze profesionale.

Prevenţie şi control

Boala nefiind transmisibilă, nu este nevoie de raportare, izolare sau carantină. Măsurile de prevenire a infecţiei, după expunere, nu sunt eficace. Antibioticoprevenţia nu este recomandată decât pentru imunodeprimaţii (bolnavi de SIDA cu mai puţin de 50 $CD4/mm^3$ pentru a preveni o eventuală diseminare cu *M. avium*) sever, cu precauţii, pentru că germenii sunt polirezistenţi. Nu există vaccinuri eficiente.

Bibliografie

1. Bîlbîe V., Algeorge G.: Genul *Mycobactericum*. În: *Bacteriologie Medicală*; sub red. V. Bîlbîe şi N. Poszgi, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 520-539.
2. O'Brian J.R., Cohn D.L.: Nontuberculosis Mycobacterial Disease. În: *Bacterial infections of humans*; Alfred S. Evans, Philip S. Brachman (coord.), ediţia a III-a, 1998, 805-820.
3. Mitscherlich E., Marth E.H.: *Microbial Survival in the Environment*; Springer Verlag, 1985, 232-254.
4. Popa G.L., Popa I.M.: Identificarea bacililor acido-rezistenţi. În: *Tratat de Microbiologie clinică*; sub red.: Buiuc Dumitru, Marian Neguţ, Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 861-876.

Bartoneloza

Constantin Ciufecu

Date generale

Până la constituirea actualului gen *Bartonella*, *Bartonella baciliformis* era singura specie a familiei *Bartonellaceae* încadrată până în 1989 în ordinul *Rickttsiales*, fiind considerată un agent *rickettsia-like*; ulterior, i s-au alăturat agentul febrei de tranşee (Wolhynia), *Rickettsia quintana* (*Rochalimea quintana*), încadrat apoi în genul *Bartonella*, specia *Bartonella quintana*. *Bartonella baciliformis* determină boala Carrion, o manifestare morbidă bifazică, prezentă numai în regiunea munţilor Anzi, al cărei stadiu acut (febra Oroya) este, în realitate, o formă gravă de anemie hemolitică. Stadiul cronic este cunoscut sub denumirea de veruca peruană, caracterizată prin leziuni vasculare ale pielii. În ultimii ani, aceste două entităţi au fost asociate cu angiomatoza bacilară şi boala ghearelor de pisică, identificându-se apoi două specii adiţionale, patogene pentru om, şi anume *Bartonella henselae* şi *Bartonella elizabethae*. Angiomatoza bacilară a fost descrisă la pacienţii cu sindrom imunodeficitar dobândit, fiind caracterizată prin neoplazia ţesutului microvascular al pielii, leziuni asemănătoare la prima vedere cu cele ale sarcomului Kaposi. Aproape simultan s-a descris prezenţa *B. quintana-like* la pacienţi cu febră şi bacteriemie, indiferent de statusul lor imunologic. Din aceste cazuri s-au izolat *B. quintana* şi specia nouă *Bartonella henselae*. Aceşti agenţi patogeni capabili să determine bacteriemie au fost implicaţi în diverse infecţii umane, după diseminare sangvină, urmate de complicaţii de tipul endocarditei, leziunii inimii, ficatului, splinei, vaselor, măduvei osoase, muşchilor, sistemului limfatic, ţesutului muscular şi sistemului nervos central. Speciile de *Bartonella* descrise au fost incluse în genul cu acela, nume, pe baza rezultatelor hibridizării ADN-ADN şi a comparării secvenţelor ARN-ului ribosomal 16S, individualizarea fiind realizată pe baza analizei genetice. Genul *Bartonella* este reprezentat şi de specii apatogene pentru om, cum sunt: *Bartonella vinsoni*, *B. grahami*, *B. taylor* şi *B. doshiae*. În prezent, diferitele tipuri de infecţie cu *Bartonella* au răspândire universală.

Agenţi etiologici

Membrii genului *Bartonella* sunt bacili Gram negativ, oxidazo-negativi, aerobi, fastidioşi, coloniile având dimensiuni mici, sub 1 mm diametru. *B. baciliformis* este mobilă, cu ajutorul unor flageli polari; creşte optimal la 25-28°C, pe medii îmbogăţite cu 5-10% sânge de iepure, berbec sau cal; coloniile au aspect „S"; *B. baciliformis* infectează hematiile de om şi determină febra Oroya (anemia febrilă) şi veruca peruană (exantem dermic), cunoscută şi sub denumirea de boala Carrion. Celelalte specii sunt imobile, cresc mai bine în atmosferă de 5% CO_2 şi la 34-37°C şi nu infectează hematiile; conţin acizi graşi C16, în proporţie de peste 15% (*B. baciliformis*), sau C18, în proporţie de 40% (*B. henselae*, *B. elisabethae*, *B. quintana*). Nu există informaţii suficiente referitoare la supravieţuirea în mediul extern, datele cunoscute referindu-se mai ales la *B. baciliformis*, care, în cultură, supravieţuieşte 30-120 zile la temperatura camerei şi 5 ani la –70°C. Sensibilitatea la agenţii etiotropi este încă nestandardizată. *B. henselae* prezintă *in vitro* concentraţii minime inhibitorii favorabile, la ampicilină, cefalosporine de generaţia a doua şi a treia, rifampin, tetraciclină, cloramfenicol, trimetoprim sulfametoxazol, aminoglicozide şi macrolide; este rezistentă la penicilina G, oxacilin, vancomicin şi la prima generaţie de cefalosporine. Comportamentul *B. quintana* pare să fie similar. *B. elisabethae* este sensibilă la eritromicină,

ciprofloxacin, cefoxitin, gentamicin, vancomicin şi oxacilin, iar *Afipia felis* la aminoglicozide, cefotaxim, cefoxitin şi mezlocilin. Flebotomii (*Phlebotomus noguchii* şi *Ph. verrucarum*) sunt receptivi la infecţie, de aceea sunt vectori recunoscuţi ai *Bartonella baciliformis*. Experimental au fost infectaţi păduchii de corp şi căpuşele din genul *Dermacentor*.

Boala ghearelor de pisică a fost recunoscută ca boală infecţioasă în 1983, când au fost puşi în evidenţă, cu ajutorul impregnaţiei argentice, în 29 din 34 specimene de ganglioni limfatici, bacili mici, pleomorfi, intracelulari, asociaţi adesea cu celula endotelială şi cu macrofage. Boala a fost identificată şi cu ajutorul anticorpilor prezenţi în serul de convalescent, peste 50% din serurile pacienţilor prezentând titruri de patru ori mai mari decât ale martorilor. Până în 1994, s-au adunat suficiente dovezi pe baza cărora noua specie *Bartonella henselae* a fost recunoscută ca agent etiologic, predominant şi primar al bolii ghearelor de pisică. Analiza izolatelor de *B. henselae* (electroforeza proteinelor peretelui, analiza polimorfismului fragmentelor de restricţie a ADN-urilor etc.) a atestat relaţia filogenetică strânsă cu *B. quintana* şi absenţa oricărei înrudiri cu *Afipia felis*, considerată până atunci agentul bolii ghearelor de pisică; s-au adăugat dovezi serologice (fluorescenţă indirectă, reacţii imuno-enzimatice, imunocitochimia şi amplificarea ARN-ului ribosomal 16S-PCR) demonstrate fie prin absenţa anticorpilor anti-*Afipia felis*, fie prin prezenţa în titruri mult mai mici decât a anticorpilor anti-*Bartonella henselae*.

Metodele şi tehnicile folosite pentru diagnosticul de laborator au fost relativ recent optimizate şi standardizate. Izolarea şi identificarea bacteriologică a acestor germeni fastidioşi şi hemofilici, cu dezvoltare lentă, au impus ca amplificarea în lanţ (PCR) şi serologia să fie utilizate atât în practica obişnuită, cât şi în cercetare. Detectarea microscopică (optică sau electronoptică) a germenilor sau a acizilor lor nucleici este recomandată ori de câte ori avem la dispoziţie ţesuturi proaspete, congelate sau sânge, testarea serologică şi izolarea-identificarea rămânând cele mai accesibile şi mai practice metode de diagnostic. Izolarea este laborioasă, necesită incubaţie de 2-6 săptămâni, izolatul fiind identificat biochimic sau cu metode genetice; inconvenientul izolării bacteriologice este depăşit prin aceea că izolarea nu necesită medii şi echipamente speciale, fiind accesibilă tuturor laboratoarelor de bacteriologie. În general, izolarea-detectarea directă a *B. henselae* de la pacienţii cu boala ghearelor de pisică reuşeşte în faza de infecţie sistemică. Specimenele destinate cultivării sunt sângele (după centrifugare şi liză), ţesutul cutanat, ganglionii limfatici şi materialul purulent din leziunile profunde. Izolarea *B. henselae* şi *B. quintana* de la pacienţi imunocompromişi, alcoolici sau cu infecţie sistemică reuşeşte mult mai uşor. PCR este o tehnică rapidă şi specifică pentru detectarea directă, în specimenele clinice (ganglioni, sânge colectat pe EDTA) de la pacienţii cu infecţie sistemică, ca şi pentru detectarea prin metode imunochimice, apanaj al laboratoarelor bine dotate. Serologia rămâne la îndemâna tuturor laboratoarelor. Pacienţii cu boala ghearelor de pisică necomplicată, ca şi cei cu boală sistemică, ajung la medic o dată cu apariţia simptomatologiei clinice, când prezintă şi anticorpi specifici de gen din ambele clase IgG şi IgM. Speciile de *Bartonella* pot fi cultivate şi în culturi de celule (celule endoteliale), nu numai în medii bacteriologice. Identificarea se face morfologic, morfocultural, biochimic, după profilul acizilor graşi sau prin hibridizări ADN-ADN, PCR; diferenţierea speciilor se poate face serologic, cu anticorpi monoclonali prin imunofluorescenţă şi imunobloting, utilizând antigen extras cu glicină sau prin ultrasonare (sensibilitate 94% în formele cronice şi 70% în cele acute).

Patogeneză. Bartonella baciliformis creşte intracelular în hematii, provocând liza acestora, invadarea eritrocitelor, fiind sub controlul a două gene, situate în acelaşi locus; deformarea eritrocitelor are loc sub acţiunea unei proteine extracelulare. *B. quintana* şi *B. baciliformis* au putut fi cultivate şi *in vitro*, în linii celulare de endoteliu uman. *B. henselae* a fost pusă în evidenţă experimental, intracelular, în celule *vero* şi celule epiteliale umane. *B. henselae* şi *B. quintana* posedă pili, consideraţi factori de virulenţă, organismele piliate ataşându-se de celulele epiteliale umane. La prima izolare, pe medii de cultură, coloniile apar în faza R, aderente de mediu, subcultivarea evidenţiind variaţia de fază; formele „S" aparţin fenotipului mucoid. *Bartonella baciliformis* posedă o componentă proteică flagelară, care induce anticorpi capabili să scadă capacitatea de a invada a eritrocitelor de om; i-au fost puse în evidenţă, în membrana externă, 14 proteine cu greutăţi moleculare diferite, printre care proteina majoră Bb65 ce reacţionează cu serul pacienţilor cu boală Carrion. În cazul *B. henselae s-a* evidenţiat proteina 17 kDa, care reacţionează cu serul pacienţilor cu boala ghearelor de pisică. Caracteristica cea mai importantă a speciilor de *Bartonella* constă în inducerea proliferării celulelor endoteliale ale vaselor mici; angiogeneza este prezentă şi vizibilă la pacienţii cu bartoneloză angiomatoasă, ca şi *in vitro*, pe linii endoteliale, unde se remarcă proliferarea şi migrarea celulelor endoteliale (*B. baciliformis* şi *B. henselae*). Factorul angiogenic este sensibil la acţiunea unei proteaze.

Semne clinice de recunoaştere

Infecţia cu *Bartonella* evoluează cu manifestări de gravitate variabilă, de la limfadenopatie la boală sistemică. Gravitatea corelează cu statusul imun deficitar al pacientului (SIDA, alcoolism cronic, imunosupresie, alte afecţiuni), infecţia în aceste cazuri evoluând sistemic. S-au citat infecţii sistemice, chiar şi în rândul imunocompetenţilor. Natura manifestării clinice este rezultatul atât al statusului imun al gazdei, cât şi al caracteristicilor de specie, de virulenţă, de tulpină.

Boala ghearelor de pisică apare mai ales la copii şi adulţii tineri (80% din cazuri sub vârsta de 21 ani). Leziunea iniţială este reprezentată de o papulă la nivelul inoculării, prezentă între 25 şi 94% din cazuri, însoţită de adenopatie (45% din cazuri), la care se asociază unul sau mai multe simptome, cum ar fi: febră de 38-41°C (31%); oboseală, stare de rău (30%); anorexie, greţuri (15%); cefalee (14%) şi splenomegalie (11%). Limfadenopatia presupune hiperplazie, formarea de granuloame, microabcese şi chiar supuraţie; forma fără complicaţii dispare în 2-6 luni. Complicaţii în cazul bolii ghearelor de pisică pot apărea pentru orice organ sau sistem, în 5-20% din cazuri: în 2-17% din cazuri sindromul oculoglandular Parinaud (granulom ocular,

conjunctivită, tumefiere a regiunii parotidei), cu vindecare în 2-4 luni, rareori cu sechele neuroretiniene (cecitate); abcese hepatice sau splenice, bolnavii acuzând numai dureri abdominale (diagnostic tomo- şi ecografic) şi vindecându-se în 2-3 luni; encefalopatii, manifestări neurologice (nervii cranieni, nervii periferici); meningită, mielită (în 1-7% din cazuri); encefalopatie, mai ales la cei de 7-12 ani, cu un debut brusc, febră (50% din cazuri) urmată de vindecare în 7-14 zile, fără sechele; pneumonie şi pleurezie (0,2%); osteomielită (0,3%), cu vindecare în 4-20 luni. Diagnosticul clinic se bazează pe informaţiile privind contactul cu pisicile şi prezenţa leziunii primare; testul intradermic pozitiv sau diagnostic serologic; limfadenopatie regională şi probe histopatologice. Antigenul pentru i.d.r. este preparat din material ganglionar termoinactivat (pozitivitate 95-98%). Nu s-a preparat antigen pentru i.d.r. din *B. henselae*. În cazul organismelor imunocompromise, infecţia şi complicaţiile sunt grave; manifestările clinice sunt mai ales atipice.

Angiomatoza bacilară este o manifestare clinică obişnuită la individul imunocompromis. Leziunile caracteristice sunt reprezentate de macule vasculare roşietice sau de noduli, solitari ori multipli, moi la palpare. Pot apărea toate simptomele care atestă o infecţie de sistem. Clinic, nu se deosebesc de leziunile sarcomului Kaposi (mai ales formele atipice), hemangiomului epitelioid şi granulomului piogen. Histologic, se caracterizează prin proliferarea celulelor endoteliale vasculare. De la cazurile de angiomatoză bacilară se izolează atât *B. henselae*, cât şi *B. quintana*. Tratamentul cu macrolide, pentru 2-4 săptămâni, are efecte bune. Bacteriemia este cauza complicaţiilor determinate de *Bartonella*.

Boala Carrion este determinată de *Bartonella baciliformis* şi se manifestă în forma acută ca o anemie severă macrocitică, hipocromă, cu febră neregulată, delir, limfadenopatie generalizată. Forma cronică a bolii Carrion, precedată sau nu de febra Oroya, este veruca peruana, care poate debuta preeruptiv, cu mialgii, artralgii, algii osoase cu durată de maximum câteva zile. Exantemul este miliar şi însoţit de noduli asemănători hemangiomului, dispuşi mai ales pe membre; pot conflua şi ulcera. Febra Oroya netratată prezintă o fatalitate de 10-40%. Boala Carrion se întâlneşte în văile munţilor Anzi, între 750 şi 2500 metri altitudine (Peru, Ecuador, sud-vestul Columbiei), în funcţie de prezenţa a două specii de flebotomi *Lutzomyia verrucarum* şi *Phlebotomus noguchi*. Sursa este reprezentată de om, agentul fiind prezent în sânge, cu săptămâni de zile înainte de debutul clinic, şi poate persista ani de zile (portaj 5%). Imunitatea este pe viaţă după febra Oroya, dar veruca peruană poate recidiva. *Incubaţia* este 2-3 săptămâni până la 3-4 luni.

Febra de tranşee (*quintana*, febra Wolhynia) are o incubaţie de 7-30 zile, cu un debut brusc sau insidios, însoţit de cefalee, algii musculare şi articulare, stare de rău, febră recurentă cu puseu unic, uneori asemănătoare cu cea din febra tifoidă; exantemul este tranzitoriu, apărând şi splenomegalia. Recurenţele sunt prezente ani de zile, germenele existând în sânge (bacteriemie), ceea ce exclude pe viaţă pacientul de la donarea de sânge. Această maladie poate să apară oriunde este prezent păduchele de corp (*Pediculus humanus*). Epidemii mari s-au înregistrat în cele două războaie mondiale. Boala este semnalată în Polonia, Rusia, Mexic, Bolivia, Etiopia, Burundi, Africa de Nord etc. Transmiterea se face prin intermediul păduchelui contaminat, care excretă *Bartonella*, după 5-12 zile de la ingestia sângelui infectat şi apoi pe întreaga durată a vieţii. **Sursa** este reprezentată de om şi păduchele acestuia; *Bartonella* se multiplică în intestinul insectei şi se elimină prin fecale.

Procesul epidemiologic

Datele morbidităţii şi mortalităţii sunt insuficient cunoscute, entităţile clinice descrise nefiind supuse unui regim de raportare obligatorie. Informaţiile referitoare la febra de tranşee menţionează că, în primul Război Mondial, s-au înregistrat peste 1 milion de cazuri; incidenţa se reduce mult după al doilea Război Mondial. După 1990, sunt semnalate, mai frecvent, izolări de *B. quintana* şi *B. henselae* din cazuri cu infecţii invazive şi complicaţii, mai ales la pacienţii imunocompromişi, cu SIDA, alcoolism cronic etc. Boala ghearelor de pisică înregistrează în SUA circa 24.000 cazuri anual, din care 2000 spitalizate; 80% dintre acestea apar la copii, mai ales între 2 şi 14 ani; incidenţa este mai mare la sexul masculin şi la albi, mai mare în a doua parte a anului, toamna şi iarna în zonele temperate, în legătură cu fătările pisicilor de companie. Incidenţa stabilită pe baza internărilor în SUA se situează la $0,77\text{-}0,86^0/_{0000}$, pe baza diagnosticului în ambulatoriu ridicându-se la $9,3^0/_{0000}$. **Sursa primară** predominantă (80%) este reprezentată de pisici, mai ales cele în vârstă de până la 1 an (zgârieturi, muşcături, prezenţa puricilor infectaţi). În puţine cazuri nu s-a constatat contactul cu pisici, dar cele 41% izolări de agenţi etiologici de la pisica bacteriemică atestă implicarea acesteia, iar 81% din pisicile mature prezenţa anticorpilor specifici. Pisicile sunt sursa, fără prezenţa simptomelor, la care se asociază sursa reprezentată de purice (*Ctenocephalides felis*), care, experimental, a putut fi infectat, demonstrându-se transmiterea de la pisică la pisică prin intermediul acestei insecte. De la pisici nu s-a izolat numai *B. henselae*.

Receptivitatea la infecţia cu *Bartonella* este generală, fără corelare cu vârsta, sexul sau rasa. Nu se cunosc date precise referitoare la durata imunităţii, după boală. Bartonelozele pot fi considerate reemergente, necesitând în prezent o atenţie mare, deşi într-o perioadă erau considerate boli ale trecutului. Antibioticele sunt indicate în cazurile severe sau atipice, fără şanse de a modifica istoria naturală a bolii, mai ales în cazul speciilor de *Bartonella* care se dezvoltă intracelular.

Prevenţia constă în protecţia faţă de vectorii hematofagi, evitarea contactelor cu sursele cunoscute şi deparazitarea ocazională.

Bibliografie

1. Anderson E., Neumon M.A.: *Bartonella* spp. as emerging human pathogenes; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1997, 203-209.
2. Arvand M., Mielke M.E., Sterry K., Hahn H.: Detection of specific cellular immune response to *Bartonella henselae* in a patient with cat scratch disease; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 27, 6, 1533-1534.
3. Arisoy E.S., Correa A.G., Wagner M.L., Kaplan S.L.: Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment; *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 28, 4, 778-784.
4. Avidor B., Kletter Y., Abulafia S. *et al.*: Molecular diagnosis of cat scratch disease: a two-step approach; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 25, 8, 1924-1930.
5. Amano Y., Rumbea J., Knobloch J. *et al.*: Bartonellosis in Ecuador: serosurvey and current status of cutaneous verrucous disease; *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997, 57, 2, 174-179.
6. Anderson B.E., Neuman M.A.: *Bartonella* spp. as emerging human pathogens; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1997, 10, 2, 203-219.
7. Brenner S.A., Rooney J.A., Manzewitsch P., Regnery R.L.: Isolation of *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae*: effects of methods of blood collection and handling; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 3, 544-547.
8. Bergmans A.M., Jong C.M., Van-Amerongen G. *et al.*: Prevalence of *Bartonella* species in domestic cats in The Netherlands; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 9, 2256-2261.
9. Bass J.W., Vincent J.M., Person D.A.: The expanding spectrum of *Bartonella* infections: II. Cat-scratch disease; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1997, 16, 2, 163-179.
10. Blanco-Ramos J.R., Oteo-Revuelta J.A., Martinez de Artola V. *et al.*: Seroepidemiology of *Bartonella henselae* infection in a risk group; *Rev. Clin. Espanola*, 1998, 198, 12, 805-809.
11. Chao C.C. *et al.*: *Bartonella* spp. Isolated from wild and domestic ruminans in north America; *Emerg. Inf. Dis.*, 2000, 6, 3, 306-311.
12. Chao C.C. *et al.*: Seroepidemiology of *Bartonella ninsoni* subsp. *serkoffi* infection in Californian coyotes 1994-1998; *Emerg. Inf. Dis.*, 1999, 5, 5, 711-715.
13. Chomel B.B., Boulouis H.J., Gurfield A.N. *et al.*: Maladie des griffes du chat et infections associées; *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1997, 181, 3, 441-450.
14. Del Prete R., Fumarola D., Fumarola L. *et al.*: Prevalence of antibodies to *Bartonella henselae* in patients with suspected cat scratch disease (CSD) in Italy; *European J. Epidem.*, 1999, 15, 6, 583-587.
15. Giladi M., Avidor B., Kletter Y. *et al.*: Car scratch disease: the rare role of *Afipia felis*; *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 9, 2499–2502.
16. Geffray L.: Infections associated with pets. Infections transmises par les animaux de compagnie; *Rev. Méd. Interne*, 1999, 20, 10, 888-901.
17. Hunter C.J., Petri W.A.: Bartonellosis and cat scratch disease. În: *Topley and Wilson's Microbiology and microbial infections*; 1998, 941-948.
18. Harrison T.G., Doshi N.: Serological evidence of *Bartonella* spp. infection in the UK; *Epidemiol. Infect.*, 1999, 123, 2, 233-240.
19. Haimerl M., Tenter A.M., Simon K. *et al.*: Seroprevalence of *Bartonella henselae* in cats in Germany; *J. Med. Microbiol.*, 1999, 48, 9, 849-856.
20. Jendro M.C., Weber G., Brabant T. *et al.*: Reactive arthritis after cat bit: a rare manifestation of cat scratch disease-case report and overview; *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 1998, 57, 3, 159-163.
21. Karpathios T., Golphinos C., Psychou P. *et al.*: Cat scratch disease in Greece; *Arch. Dis. Childhood*, 1998, 78, 1, 64-66.
22. Kordick D.L., Hilyard E.J., Hadfield T.L. *et al.*: *Bartonella clarridgeiae*, a newly recognized zoonotic pathogen causing inoculation papules, fever, and lymphadenopathy (cat scratch disease); *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 7, 1813-1818.
23. Kahr A., Kerbl R., Gschwandtner K. *et al.*: Visceral manifestation of cat scratch disease in children. A consequence of altered immunological state ?; *Infection*, 2000, 28, 2, 116-118.
24. Lenders C., Buonomo C., Jonas M.M.: Image of the month. Disseminated infections, especially candidiasis in immunocompromised individuals, cat-scratch fever, and infiltrative diseases such as leukaemia or lymphoma; *Gastroenterol.*, 1997, 113, 5, 1432, 1815.
25. Lombardo J.: Cat-scratch neuroretinitis; *J. Amer. Optometric Assoc.*, 1999, 70, 8, 525-530.
26. Luotit J.S.: *Bartonella* infections: diverse and elusive; *Hospital Practice*, 1998, 33, 12, 37-38.
27. Maguina C., Gotuzzo E.: Bartonellosis. New and old; *Infect. Dis. Clin. North Amer.*, 2000, 14, 1, 1-22.
28. Maurin M., Birtles R., Raoult D.: Current knowledge of *Bartonella* species; *European J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1997, 16, 7, 487-506.
29. Mailqui V., Speelmon E.C., Verastequi M. *et al.*: Sonicated diagnostic immunoblot for bartonellosis; *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2000, 7, 1, 1-5.
30. Matar G.M., Koehler J.E., Malcolm G. *et al.*: Identification of *Bartonella* species directly in clinical specimens by PCR-restriction fragment lenght polymorphism analysis of a 16S rRNA gene fragment; *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37, 12, 4045-4047.
31. Mitscherlich E., Marth E.H.: Microbial survival in the environment; *Springer Verlag*, 1995, 43-44.
32. Nosal J.M.: Bacillary angiomatosis, cat scratch disease, and bartonellosis: what's the connection?; *Intern. J. Dermatol.*, 1997, 36, 6, 405-411.
33. Not T., Canciani M., Buratti E. *et al.*: Serologic response to *Bartonella henselae* in patients with cat scratch disease and in sick and healty children; *Acta Paediatr.*, 1999, 88, 3, 284-289.

34. Noah D.L., Kramer C.M., Verbsky M.P. *et al.*: Survey of veterinary professionals and other veterinary conference attendees for antibodies to *Bartonella henselae* and *B quintana*; *J. Amer. Veterin. Med. Ass.*, 1997, 210, 3, 342-344.
35. Piemont Y., Heller R.: Les bartonelloses: I. *Bartonella henselae*; *Ann. Biol. Clin.*, 1998, 56, 6, 681-692.
36. Piemont Y., Heller R.: Les bartonelloses. II. Autres *Bartonella* responsables de maladies humaines; *Ann. Biol. Clin.*, 1999, 57, 1, 29-36.
37. Ratner L.M., Kesack A., McCauley T.R., Disler D.G.: Disseminated *Bartonella henselae* (cat scratch disease): appearance of multifocal osteomyelitis with MR imaging; *AJR Amer. J. Roentgenol.*, 1998, 171, 4, 1164-1165.
38. Raoult D.: Infections humaines à *Bartonella*; *Presse Méd.*, 1999, 28, 8, 429-434.
39. Rosen B.S., Barry C.J., Nicoll A.M., Constable I.J.: Conservative management of documented neuroretinitis in cat scratch disease associated with *Bartonella henselae* infection; *Australian New Zeeland J. Ophthalmol.*, 1999, 27, 2, 153-156.
40. Rydkina E. *et al.*: *Bartonella quintana* in body lice collected from Homeless persons in Russia; *Emerg. Inf. Dis.*, 1999 5, 1, 176-178.
41. Sander A., Ruess M., Deichmann K. *et al.*: Two different genotypes of *Bartonella henselae* in children with cat-scratch disease and their pet cats; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1998, 30, 4, 387-391.
42. Sander A., Posselt M., Oberle K., Bredt W.: Seroprevalence of antibodies to *Bartonella henselae* in patients with cat scratch disease and in healthy controls: evaluation and comparison of two commercial serological tests; *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1998, 5, 4, 486-490.
43. Sander A., Penno S.: Semiquantitative species-specific detection of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* by PCR-enzyme immunoassay; *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37, 10, 3097-3101.
44. Seals J.E., Oken H.A.: Cat-scratch encephalopathy; *Maryland Med. J.*, 1999, 48, 4, 176-178.
45. Schmoor P., Darie H., Maccari F., Gros P., Millet P.: Vasculite cutanée révélatrice d'une maladie des griffes du chat; *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1998, 125, 12, 894-896.
46. Slater L.N., Welch D.F.: *Bartonella* species, including cat-scratch disease. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2444-2457.
47. Solley W.A., Martin D.F., Newman N.J. *et al.*: Cat-scratch disease: posterior segment manifestations; *Ophthalmol.*, 1999, 106, 8, 1546-1553.
48. Suhler E.B., Lauer A.K., Rosenbaum J.T.: Prevalence of serologic evidence of cat-scratch disease in patients with neuroretinitis; *Ophthalmol.*, 2000, 107, 5, 871-876.
49. Spach D.H., Koehler J.E.: *Bartonella*-associated infections; *Infect. Dis. Clin. North Amer.*, 1998, 12, 1, 137-155.
50. Tan J.S.: Human zoonotic infections transmitted by dogs and cat; *Arch. Intern. Med.*, 1997, 157, 17, 1993-1943.
51. Ventura A., Massei F., Not T. *et al.*: Systemic *Bartonella henselae* infection with hepatocplenic involvement; *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1999, 29, 1, 52-56.
52. Walter R.S., Eppes S.C.: Cat scratch disease presenting with periphenal facial nerve paralysis; *Pediatr.*, 1998, 101, 5, E13-15.
53. Wong R., Tappero J., Cockerell C.J.: Bacillary angiomatosis and other *Bartonella* species infections; *Seminars Cutaneous Med. Surg.*, 1997, 16, 3, 188-199.
54. Yeh S.H., Zangwill K.M., Hall B. *et al.*: Parapharyngeal abscess due to cat-scratch disease; *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 30, 3, 599-601.

Donovanoza

Constantin Ciufecu

Date generale

Donovanoza (granulomul inghinal venerian) este semnalată pentru prima dată de McLeod, în India, în 1882. În 1903, Donovan, demonstrează prezența caracteristică a unor bacili, situați în citoplasma fagocitelor mononucleare, pe frotiurile colorate, executate din produsul raclat al leziunii granulomatoase. Ulterior, în 1913, Aragao și Vianna recunosc în incluziunile intracitoplasmatice agentul etiologic, specia tip denumită *Calymmatobacterium granulomatis*, aparținând genului *Calymmatobacterium*; în 1938, Dienst, bazat pe argumente clinice, o va considera agentul cauzal al granulomului venerian. Anderson, în 1945, reușește să o cultive în sacul vitelin al oului de găină embrionat; în 1969, Davis și Collins îi descriu ultrastructura și, în 1949, Chen subliniază prezența la bolnavi a anticorpilor sensibilizanți, puși în evidență prin intradermoreacție. Anticorpii fixatori de complement sunt detectați în serul bolnavilor, pentru prima dată, de Dulaney și Packer, în 1947. Întrucât granulomul apare pe piele și în afara regiunii genitale, boala este denumită actualmente donovanoză, mulți specialiști considerând-o o infecție facilitată de contaminarea intimă și igiena deficitară, mai degrabă decât strict veneriană.

Agentul etiologic

Calymmatobacterium se identifică în țesutul infectat, fiind prezent în fagosomii monofagelor mari („corpii Donovan"), uneori în leucocitele polimorfonucleare,

dar şi extracelular; germenii sunt cocobacilari, bastonaşe scurte, pleomorfici, capsulaţi, cu dimensiuni de 0,5-1,5 μm/1-2 μm, capete rotunjite, imobili şi Gram negativi. Celula bacteriană prezintă o condensare de cromatină, la unul sau ambele capete, vizibilă la microscopul optic, după colorare Giemsa sau Wright. *Calymmatobacterium* este cultivabil în sacul vitelin al oului embrionat de găină, dar şi pe medii care conţin gălbenuş de ou, cu incubaţie la 37°C. Dienst (1948) îl cultivă serial, condiţionând reuşita: prezenţa factorului care se găseşte în gălbenuşul de ou, o concentraţie de agar de numai 0,12% şi un potenţial de oxido-reducere scăzut. Sunt utilizabile şi mediile semisintetice (Goldberg, 1959) cu hidrolizat de lactalbumină sau mediul Morse (1980). Antigenele, pentru intradermoreacţie, sunt preparate din puroiul leziunilor granulomatoase, din germeni ca atare, disrupţi sau prin extracţie din mediul cu gălbenuş de ou, după creştere; antigenele sunt inactivate prin fierbere.

Taxonomic, agentul donovanozei rămâne unicul reprezentant al genului *Calymmatobacterium*, cu toate propunerile de a fi introdus ca gen în familia *Brucellaceae* sau *Klebsiella*. Este sensibil la ampicilină, norfloxacină, thiamfenicol, ceftriaxonă, tetraciclină, cloramfenicol, eritromicină, clindamicină, cotrimoxazol, streptomicină, alte aminoglicozide, agenţi utilizaţi cu succes în tratamentul Donovanozei. *Calymmatobacterium* este un agent patogen pentru om şi nepatogen pentru animalele de laborator. La om induce infecţii, fiind puţin agresiv, după ce pătrunde prin piele sau mucoase, prin leziunile deja existente. Incubaţia durează între 8 şi 80 zile. În 1989, Chandra a studiat, la microscopul electronic, răspunsul inflamator, subliniind activarea macrofagelor, care prezintă filopozi, lizozomi în număr mare, cu vacuole în citoplasmă, putând conţine până la 25 de germeni; alături de plasmocite, polimorfonucleare şi limfocite, apar uneori celule gigantice multinucleate şi apoi structuri de suprafaţă ca pili şi vezicule.

Infecţia debutează la om cu apariţia unui mic nodul, veziculă sau papulă, care creşte lent, ia aspect granulomatos şi se ulcerează. Produsul cicatriceal este indolor, cu margini caracteristice, ţesutul fibros având tendinţa de a se extinde periferic. Leziunile sunt situate, predilect, în zonele calde-umede, puţin expuse aerării (între scrot şi coapsă, între labii şi vagin). În lipsa tratamentului, procesul evoluează către distrugerea organelor genitale şi însămânţare şi în alte zone ale corpului. Astfel, s-a citat asocierea granulomului cu carcinomul cu celule scuamoase al penisului.

Diagnosticul de laborator se bazează, în principal, pe punerea în evidenţă a corpilor intracitoplasmatici Donovan, intradermoreacţie, imunofluorescenţă, prezenţa anticorpilor fixatori de complement. Izolarea şi identificarea nu sunt considerate obligatorii pentru confirmare. Cultivarea reuşeşte prin inocularea în sacul vitelin al oului de găină embrionat, pe medii bacteriologice speciale, pe linia celulară Hep-2, tratată cu cycloheximidă (corpii Donovan apar după 48 ore) sau prin co-cultivarea monocitelor cu celule mononucleare sangvine, periferice şi ser autolog. Reacţia de amplificare în lanţ (PCR) este utilizată, de regulă, în cercetare, cu detectare colorimetrică.

Procesul epidemiologic

Donovanoza este o boală rară, prezentă în zonele tropicale şi subtropicale. Este endemică în India, Papua-Noua Guinee, Africa de Sud şi de Vest, Indiile de Vest, America de Sud, Australia. În alte ţări, precum SUA, Donovanoza se înregistrează mai mult la homosexuali, rareori la parteneri eterosexuali şi în ambele cazuri printre marginalizaţii socioeconomic, care trăiesc în condiţii precare de igienă personală. **Sursa** este reprezentată numai de omul bolnav. **Transmiterea** se face prin contact direct, leziuni, mai ales în cursul contactului sexual. Contagiozitatea depinde de prezenţa leziunilor deschise ale pielii sau mucoaselor. **Receptivitatea** este variabilă, fiind guvernată de factori în parte necunoscuţi. Imunitatea pare să joace un rol protector minor. În afara localizărilor genitale, la nivelul mucoaselor s-au mai citat limfadenopatii cervicale, donovanoza diseminată, osteomielita vertebrei toracale cu compresie a măduvei spinale sau cu alte localizări, otite medii, mastoidite.

Prevenţie. Control

Măsurile preventive sunt cele aplicabile în toate bolile cu transmitere sexuală, şi anume: promovarea educaţiei pentru sănătate, în general, şi a educaţiei sexuale, în special; controlul prostituţiei şi descurajarea promiscuităţii sexuale, modificarea comportamentului sexual, utilizarea prezervativului; accesul la diagnostic şi tratament. Cazurile se raportează nominal, în funcţie de legislaţia fiecărei ţări. Nu se practică izolarea în spital. Contactele personale se evită până la vindecarea leziunilor. Tratamentul este obligatoriu, ca şi investigarea contacţilor sexuali.

Bibliografie

1. *** National guideline for the management of donovanosis (granuloma inguinale); Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases; *Sex. Transm. Infect.*, 1999, 75 (Suppl. 1), S38-S39.
2. Bowden F.J., Bright A., Rode J.W., Brewster D.: Donovanosis causing cervical lymphadenopathy in a five-month-old boy; *Pediat. Infect. Dis. J.*, 2000, 9, 2, 167-169.
3. Carter J.S., Bowden F.J., Bastian I. *et al.*: Phylogenetic evidence for reclassification of *Calymmatobacterium granulomatis* as *Klebsiella granulomatis*; *Intern. J. System. Bacteriol.*, 1999, 49, Pt. 4, 1695-1700.
4. Carter J., Bowden F.J., Sriprakash K.S. *et al.*: Diagnostic polymerase chain reaction for donovanosis; *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 28, 5, 1168-1169.
5. Carter J.S., Kemp D.J.: A colorimetric detection system for *Calymmatobacter granulomatosis*; *Sex. Transm. Infect.*, 2000, 76, 2, 134-136.
6. Govender D., Naidoo K., Chetty R.: Granuloma inguinale (donovanosis): an unusual cause of otitis media and mastoiditis in children; *Amer. J. Clin. Pathol.*, 1997, 108, 5, 510-514.

7. Govender D., Hadley G.P., Donellan R.: Granuloma inguinale (donovanosis) presenting as a neck mass in an infant; *Pediatr. Surg. Intern.*, 1994, 5, 2, 129-131.
8. Hart G.: Donovanosis; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25, 1, 24-32.
9. Krieg R.N., Holt J.G.: *Bergey's Manual of systematic bacteriology*; 1984, Vol. 1, 585-587.
10. Kharsany A.B., Hoosen A.A., Kiepiela P. *et al.*: Growth and cultural characteristic of *Calymmatobacterium granulomatosis* the etiological agent of granuloma inguinale (Donovanosis); *J. Med. Microbiol.*, 1997, 46, 7, 579-585.
11. Martin W.J., Martin S.A.: *Calymatobacterium granulomatosis.* În: *Microbiology and microbial infections*; Topley's & Wilson (coord.), ediția a IX-a, Ed. Arnold, 1998, 1217-1219.
12. Paterson D.L.: Disseminated donovanosis (granuloma inguinale) causing spinal cord compression: case report and review of donovanosis involving bone; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 2, 379-383.
13. Rao M.V., Thappa D.M., Jaisankar T.J., Ratnakar C.: Extragenital donovanosis of the foot; *Sex. Transm. Infect.*, 1989, 74, 4, 298-299.
14. Sanders C.J.: Extragenital donovanosis in a patient with AIDS; *Sex. Transm. Infect.*, 1998, 74, 2, 142-143.

Capitolul XVI

Boli determinate de spirochete

Sifilisul

Constantin Ciufecu

Date generale

Sifilisul este o boală specifică omului, cu o evoluție stadială, în timp variat, cu perioade asimptomatice. Sifilisul este răspândit pe întregul glob, fiind actualmente în continuă expansiune. Prezent în atenția întregii societăți omenești, este evaluat din punctul de vedere al sănătății publice, al implicațiilor sociale, politice, economice, constituind prototipul pentru programele de supraveghere și control al bolilor cu transmitere sexuală. Incidența sifilisului scade după introducerea penicilinei în 1946, reemergența debutează la finele deceniului 7, cu valori ridicate care se mențin, în continuare, mai ales în zonele subdezvoltate și în țările cu economie de tranziție. Prevalența sifilisului, la gravide, furnizează informații atât despre infecția simptomatică, cât și despre cea latentă. În istoria sifilisului, originea lui este controversată. Una dintre teorii îi plasează originea în regiunile ecuatoriale, cu transmitere prin contact întâmplător, ca în cazul treponematozelor neveneriene. O dată cu migrarea către zonele mai reci și cu apariția îmbrăcămintei protectoare, supraviețuirea germenului a depins din ce în ce mai mult de raporturile sexuale. O altă teorie consideră sifilisul ca fiind originar din America de Nord, de unde a fost adus în Europa, la începutul secolului al XVI-lea. Ca și variola, sifilisul nu are bariere, el a afectat toate categoriile sociale, inclusiv capete încoronate și succesiuni regale. La începutul secolului XX, în numai 10 ani, a fost identificată spirocheta, a fost introdusă în practică reacția Wasserman și Salvarsanul. Pe plan social, problemele morale și de sănătate publică și-au găsit o rezolvare în atitudini social-politice, concretizate prin renunțarea la stigmatizarea bolnavilor și prin acceptarea măsurilor motivate de protecție și de întrerupere a transmiterii.

Sifilisul se poate diagnostica și trata în ambulatoriu, necesitând însă ancheta epidemiologică pentru a realiza cunoașterea arealului focarului epidemic. În ultimele decade ale secolului XX, au apărut modificări în înțelegerea sexualității o dată cu schimbarea rolului femeilor în societate și recunoașterea fenomenului homosexual. Programele de depistare, terapie, inclusiv pentru partenerii sexuali, efectuarea reacțiilor serologice la angajări, prenupțial, la gravide etc., toate în condiții de gratuitate, s-au soldat cu scăderi dramatice ale complicațiilor, prevalenței și incidenței, net vizibile până în 1960, după care a început reemergența cazurilor și deteriorarea indicatorilor de evaluare.

Nivelul indicatorilor, comparat cu nivelul anului 1960, evident mai mic, a creat falsa iluzie a unei boli controlate, ceea ce a dus la alocarea de resurse mai mici, deși recrudescența devenise vizibilă după 1970. Datele de morbiditate sunt furnizate de rețeaua medicală, raportarea obligatorie a reacțiilor serologice pozitive apropiindu-se mai mult de realitate. Acuratețea datelor depinde de sistemul organizatoric, de preocuparea și corectitudinea depistării și raportării cazurilor, de adresabilitate și de nivelul de educație al populației. Considerarea sifilisului ca o „boală rușinoasă", ignorarea voită, evoluția autolimitantă a sifilisului primar, chiar dacă adresabilitatea este asigurată, contribuie la subraportare și astfel se evidențiază creșterea numărului cazurilor de sifilis congenital. În general, datele

furnizate de medicina privată reflectă mai puţin realitatea. Mortalitatea evaluată pe baza certificatelor de deces prin sifilis este dificil de interpretat în absenţa unei definiţii acceptate. Studiile seroepidemiologice tip *screening*, ieftine, sensibile, specifice şi fiabile, sunt deosebit de utile în supravegherea bolii şi în depistarea cazurilor, evidenţiind aproximativ 25% din morbiditatea prin sifilis primar şi secundar şi 40% din cel latent în SUA, unde seroprevalenţa se ridică la 1,3% din totalul serurilor testate.

Agentul etiologic

Treponema pallidum face parte din ordinul *Spirochetales*, familia *Spirochetaceae*, genul *Treponema*, care are ca reprezentanţi patogeni pentru om: *Treponema pallidum* (sifilis venerian), *Treponema pertennue* (yaws), *Treponema carateum* (pinta) şi *Treponema endemicum* (sifilisul endemic). *Treponema pallidum* este un parazit al omului care nu se întâlneşte în mediul exterior, fiind puţin rezistent, motiv pentru care transmiterea neveneriană este exclusă. Transmiterea se poate face nesexual doar în 7% dintre cazuri, în laboratoare, pasaje pe testicul de iepure, de la doică la copilul sănătos sau invers în cazul sifilisului congenital şi ocupaţional la medici, paramedici etc. Infectarea prin obiecte recent contaminate este rară (0,01%). *T. pallidum* are o formă heliocoidală, cu 7-13 spire subţiri şi strânse, fiind mai subţire la extremităţi, posedă flageli/fibrile la extremităţi. Se colorează cu Giemsa sau cu metoda Fontana-Tribondeau. Preferă atmosfera anaerobă, cultivarea nu a reuşit serial. Este distrusă prin expunere la aer, prin desicaţie, temperaturi peste 41°C, săpun, antiseptice, detergenţi, în concentraţii mici. Este sensibilă la antibiotice, mai ales la penicilină şi eritromicină. Se conservă în azot lichid (ţesut orhitic). De asemenea, *Treponema pallidum*, subspecia *pallidum*, supravieţuieşte: în sânge total conservat, în plasmă la +4°C, 48 de ore; în ţesuturi (feţi sifilitici) 24-36 de ore, în materiale necroptice/cadavre la +5°C, până la 3 zile; la temperatura de –78°C (testicul orhitic), 3 ani; la 37, 5% (în bain-Marie) 6 ore, peste 41°C sub o oră; în culturi celulare, 21 de zile; în condiţii de uscăciune (paharul de sticlă utilizat de pacienţi cu leziuni pe buze), 30 minute; în soluţii de săpun, sub 15 secunde. Structura şi compoziţia chimică ale antigenelor treponemice nu sunt pe deplin descifrate, dar se cunosc totuşi următoarele fracţiuni: antigenul proteic de grup, comun tuturor membrilor genului *Treponema*, complex antigenic constituit din fracţiuni cu greutăţi moleculare diferite. În sifilis apar anticorpi faţă de aceste fracţiuni. Acest antigen este utilizat în RFC-Kolmer sau cu sorbent; pentru îndepărtarea anticorpilor de grup în RHAP, ELISA, IF; în structura sa, *T. pallidum* are şi antigene proteice şi polizaharidice specifice de specie. Antigenele proteice sunt utilizate în testele treponemice specifice (FTA-ABS; TPHA, TPI, ELISA). În sifilisul venerian apar anticorpi antitreponemici: specifici de specie, de grup şi anticardiolipinici incluşi în clasele Ig M, Ig G, Ig A.

Diagnosticul bacteriologic direct urmăreşte evidenţierea germenului în secreţii, material din ganglionii limfatici regionali sau din leziuni suspecte, primare, secundare sau congenitale recente, prin ultramicroscopie (test rapid sensibil, specific) sau prin imunofluorescenţă directă. Rezultatele fals negative apar dacă treponema este în concentraţie mică, după antiseptice sau antibiotice administrate local sau general, în leziuni în remisiune sau tardive. *Serodiagnosticul* este curent utilizat, după remisiunea leziunilor primare. În stadiul secundar, anticorpii ating titruri înalte astfel încât toate testele serologice sunt reactive. Există două categorii de teste serologice, după antigenul utilizat: *teste nontreponemice* sau RPR (rapid plasma reagin), în care antigenul este o combinaţie de cardiolipină, colesterol şi lecitină; ambele teste au specificitate şi sensibilitate similare; *teste treponemice*, care utilizează antigene proteice specifice precum testul imobilizării treponemelor – TPI, laborios şi utilizat numai în cercetare; testul FTA-ABS, precum şi testul de hemaglutinare pasivă (TPHA) ce utilizează eritrocite de oaie sau curcan, pe care se fixează antigenele treponemice, sunt mai specifice decât FTA-ABS şi mai puţin sensibile în sifilisul primar. Testele nontreponemice prezintă frecvent rezultate fals pozitive (la titruri mici ≤ 1:4) acute sau cronice, dacă se menţin şi după 6 luni; rezultatele fals pozitive ale testelor treponemice sunt de obicei asociate cu graviditatea, lupusul eritematos şi utilizarea drogurilor pe cale intravenoasă.

Patogeneză. Imunitate. Anticorpii, în funcţie de testul folosit, apar după 7-14 zile, cu excepţia sifilisului congenital, când aceştia apar după 3-5 săptămâni. În ordinea apariţiei, primii sunt anticorpii detectaţi prin FTA-ABS, urmaţi de anticorpii TPHA, anticorpii antitreponemici de grup şi, în final, cei cardiolipinici. Imobilizinele (TPI) apar la începutul stadiului secundar. Titrul maxim al anticorpilor este atins în perioada secundară. În sifilisul tardiv (terţiar, latent), primii care scad uneori până la indecelabil sunt anticorpii cardiolipinici; cei mai persistenţi sunt cei antitreponemici FTA-ABS şi TPI, atestând persistenţa spirochetelor în organism. Tratamentul influenţează apariţia şi chiar dispariţia acestora în 3-16 luni. Imunitatea mediată celular apare încă din stadiul primar, este supresată în sifilisul secundar, putând fi detectată în faza tardivă (terţiară, de latenţă). Rolul imunităţii umorale şi mediate celular nu este pe deplin elucidat. Pacienţii trataţi se pot reinfecta, cei netrataţi fiind mai rezistenţi, experimental, prin inoculare intracutană a unei doze de 100.000 spirochete (doza infectantă iniţială fiind de aproximativ 50 de spirochete).

Semne clinice de recunoaştere

După o *incubaţie* de 10-90 zile, cu o medie de 21 zile, apare şancrul primar de inoculare, sub forma unei macule sau papule ce trece în forma de nodul care se ulcerează, este nedureros şi însoţit de limfadenopatie regională, nedureroasă. Vindecarea poate fi spontană, după 2-3-8 săptămâni, fără cicatrice, dacă nu s-a suprainfectat. *Sifilisul secundar* apare la câteva săptămâni după vindecarea leziunii primare şi poate fi însoţit de simptome nespecifice (cefalee, subfebrilitate, anorexie, artralgii, stare generală de oboseală). Apar leziuni pe piele, trunchi şi palmo-plantare sub formă de macule-papule, însoţite de căderea părului (zone afectate, delimitate de zone neafectate; în zona perineală manifestarea este nodulară (*condilomata lata*). Stadiul secundar durează 2-8 săptămâni, cu vindecare spontană, după care urmează faza latentă, fără simptome. După 1-5 ani, aproximativ 25% dintre pacienţii netrataţi fac recăderi. *Sifilisul latent* este denumit şi benign, deoarece 2/3

dintre cazurile netratate rămân asimptomatice toată viaţa, serurile acestora fiind nonreactive în testele cardiolipinice. Peste 1/3 dintre pacienţii netrataţi evoluează către *sifilisul terţiar*, manifestat prin gome, cu apariţia între 2-40 ani după sifilisul primar, în aproximativ 15% din cazuri; gomele sunt situate pe piele (70%) şi în oricare din organele interne (10%); sifilisul cardio-vascular apare după 10-30 ani, în circa 10% dintre cazurile netratate; sunt afectate vasele coronariene, aorta (anevrisme); histopatologic apar leziuni vasculare inflamatorii, cu reducerea lumenului, ocluzia vaselor mici (angine, infarcte); sifilisul nervos apare după 1-30 ani de la debutul infecţiei, la circa 5-10% dintre pacienţii netrataţi, sub formă de meningită sifilitică, mielită, fenomene neuropsihice determinate de reducerea progresivă a irigării creierului, cu semnele şi simptomatologia teritoriului afectat (pareze, alterarea funcţiilor intelectuale, demenţă).

Procesul epidemiologic

De notat că stadializarea serveşte ca un ghid de diagnostic şi mai ales de tratament, delimitarea exactă între stadii fiind imposibilă. Sifilisul primar şi secundar măsoară incidenţa, manifestările clinice fiind de scurtă durată, depistarea fiind deci corelată cu durata acestora. Cunoaşterea sifilisului latent depinde în schimb de acţiunile de *screening* şi de investigare a partenerilor sexuali.

Cifrele globale de *incidenţă* şi *prevalenţă* se situează la niveluri înalte până la introducerea terapiei cu penicilină. După 14-15 ani de utilizare a penicilinei, numărul cazurilor scade cu 90%. În SUA, de la valorile cele mai mici înregistrate în 1955, s-au semnalat creşteri şi descreşteri corelate cu prostituţia, homosexualitatea, utilizarea drogurilor, astfel că, în deceniul 9 al secolului XX, atinge nivelul cel mai înalt din perioada de după război. Declinul începe după 1991, numărul cazurilor de sifilis primar şi secundar ajunge la aproximativ 20.000, în 1994. În ultimele 3 decenii, incidenţa sifilisului în România a înregistrat valori sub $10^0/_{0000}$ (1985-1987), cu creşteri după 1989 de la $19{,}8^0/_{0000}$ la $23{,}2^0/_{0000}$ în 1990; $29{,}1^0/_{0000}$ în 1994 şi $35^0/_{0000}$ în 1995 etc. Peste $20^0/_{0000}$ dintre cazuri au fost înregistrate în judeţele Botoşani, Caraş-Severin, Maramureş, Bucureşti. Incidenţa sifilisului recent, în aceeaşi perioadă, a variat între 6,5 şi $28{,}5^0/_{0000}$ cazuri. Bucureştiul înregistrează aproape 50% din numărul total al cazurilor pe ţară. Ţările estice, în plină perioadă de tranziţie, sunt confruntate cu o reemergenţă intensă a bolilor cu transmitere sexuală din cauza creşterii rapide a prostituţiei, sărăciei, prezenţei refugiaţilor şi a persoanelor fără adăpost, a scăderii accesibilităţii, legislaţiei anacronice etc., cu reducerea prezentării pentru diagnostic şi tratament. În Ucraina, de la $5^0/_{0000}$ cazuri noi în 1989 s-a ajuns în 1995, la $170^0/_{0000}$; în anumite zone geografice s-au înregistrat chiar $220^0/_{0000}$; în 1995 adolescentele sub 15 ani înregistrau 600 cazuri $^0/_{0000}$ şi 1500-2000 cazuri $^0/_{0000}$ între 15 şi 16 ani. Datele referitoare la incidenţă şi prevalenţă variază mult, funcţie de regiunea geografică, ţări, zone şi oraşe în interiorul aceleiaşi ţări, de unde necesitatea supravegherii continue. De exemplu: un lot de aproape 600 donatori de sânge în insulele Salomon (în 1999) au prezentat anticorpi antitreponemici TPHA, în procent de 15,4%.

Contagiozitatea în sifilis este invers proporţională cu vechimea infecţiei şi proporţională cu frecvenţa contactelor sexuale. În cazul contactului (cupluri constituite) cu leziuni recente, 4 din 5 parteneri dobândesc infecţia, în cazul partenerilor care au contacte mai reduse cu partenerii netrataţi şi care prezintă leziuni primare sau secundare, spirochetele se transmit în 30-40% dintre cazuri. Doza infectantă este de numai 50 de spirochete, fapt dovedit pe voluntari. Transmiterea intrauterină este frecventă şi depinde de stadiul infecţiei mamei; poate să aibă loc începând cu săptămâna a 9-a de gestaţie. Riscul sifilisului congenital se ridică la 50% dacă mama prezintă sifilis primar sau secundar, la 40% şi 10% în infecţia latentă recentă, respectiv tardivă a mamei. Sifilisul nu prezintă sezonalitate, este mai frecvent la grupul de vârstă 20-22 ani şi mai ales la tinere. Nu corelează cu rasa, receptivitatea este universală. Cazurile mai frecvente, la anumite rase, sunt dependente de statutul socioeconomic, comportamentul sexual şi lipsa de educaţie. Exceptând prostituţia ca profesie, sifilisul nu are relaţii ocupaţionale, în schimb, acestea există în practica homosexualităţii sau utilizării drogurilor, care se asociază cu variate practici sexuale.

Moduri de transmitere. *T. pallidum* se transmite predominant prin comportamente sexuale şi poate induce infecţia după unul din trei contacte sexuale. Spirochetele persistă în organismul infectat toată viaţa, transmiţându-se numai în stadiul primar şi secundar recent. Nu pătrunde prin pielea intactă, dar poate penetra mucoasele intacte. Transmiterea la făt se face transplacentar, de regulă în trimestrul doi şi trei, rar în timpul expulziei (sancru al mamei, leziuni ale pielii la făt). Rezistenţa la reinfecţie este dependentă de persistenţa spirochetei, mai ales la cei netrataţi.

Prevenţie şi control

Reducerea cazurilor noi de sifilis se poate obţine numai prin acţiuni simultane, dată fiind dinamica infecţiei şi comportamentul subiecţilor. Se poate interveni prin măsuri de reducere a probabilităţii ca un infectat să transmită unui receptiv, prin limitarea numărului de parteneri sănătoşi şi a duratei de infecţiozitate, care este de aproximativ 11 săptămâni (5 sifilisul primar şi 6 cel secundar). Un calcul aproximativ stabileşte că o persoană netratată transmite pe săptămână 0,17 infecţii noi pe durata de 5 săptămâni a sifilisului primar şi 0,05 infecţii noi săptămânal, în timpul celor 6 săptămâni a sifilisului secundar recent (rată de reproducere, aproximativă, calculată la 1,15). Teoretic, dacă activităţile de educaţie, diagnostic şi notificare a partenerilor ar fi efective, rata reproducerii s-ar apropia de zero. Modelul de mai sus se bazează pe incubaţia lungă, tratamentul precoce înainte de apariţia şancrului infectant, acţiunea de durată a penicilinei retard şi absenţa rezistenţei spirochetei la penicilină. Notificarea partenerilor şi terapia instituită cât mai precoce măresc şansele unui control eficace, vizând, în acelaşi timp, populaţia expusă riscului. Măsurile de prevenţie şi control se referă şi la realizarea *screening*-ului serologic, pentru anumite categorii (gravide, la angajare, prenupţial etc.), pentru a identifica seropozitivii în stadiile neinfecţioase. *Screening*-ul serologic se adresează „reţelei epidemice", care include grupurile constituite de prostituate, mediul de risc (saunele, băile homosexualilor, locurile în care se oferă şi se consumă droguri), închisori, lagăre etc.;

variabile socio-demografice (sărăcie, etnicitate) etc. şi zone cu prevalenţă mare.

Diagnosticul clinic precoce, deşi dificil de realizat, este la fel de important atât pentru depistare, cât şi pentru prevenţie, dar totul depinde de educaţia celor care consideră că trebuie să se adreseze medicului (peste 50% dintre cazuri se prezintă din proprie iniţiativă). În zonele cu sporadicitate, contează eficienţa profesională a medicilor curanţi şi a celor din laboratoare. În ceea ce priveşte tratamentul formelor simptomatice şi asimptomatice, cu penicilină, acesta este ieftin, sigur şi eficient şi poate avea caracter extensiv pentru anumite grupuri, cum ar fi prostituatele, având ca efect prevenirea extinderii epidemiei. La acestea îşi aduce o contribuţie deosebită depistarea partenerilor prin anchetă ce poate reduce semnificativ incidenţa sifilisului.

Educaţia pentru sănătate (autoprotecţia, utilizarea prezervativului, notificarea comportamentului sexual etc.) ameliorează cooperarea populaţională la realizarea prevenţiei şi reducerii ponderii implicaţiilor medicale şi socioeconomice. Vaccinoprevenţia, deşi a realizat unele progrese, rămâne un deziderat major.

Bibliografie

1. Cates W. jr.: Syphilis. În: *Bacterial Infections of Humans*; Alfred S. Evans, Philip Brachman (coord.), ediţia a III-a, 1998, 713-732.
2. Centurion L.A., Castro C., Castillo R. *et al.*: The flanking region sequences of the 15-kDa lipoprotein gene differentiate pathogenic treponemes; *J. Infect. Dis.*, 1998, 177, 4, 1036-1040.
3. C.D.C.: DHEW: *The laboratory aspects of syphilis*; 1972.
4. C.D.C.: Division of STD prevention STD surveillance 1994; Atlanta Ga., 1995.
5. Georgescu M.: Genul Treponema. În: *Bacteriologie Medicală*, sub red.: V. Bîlbîie şi N. Pozsgi, vol. II., Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 605-624.
6. Ionescu A.D.: *Diagnosticul de laborator al sifilisului*; Institutul Cantacuzino, BIOS, 1983, 1, 1-56.
7. Ivanov D.I.: Sexually transmitted diseases emerging infectious diseases; *D.H.H.S.-CDC*, 1999, 5, 3, 487-495.
8. Lucas R.E., Faoagali J.L.: The serological status of Solomon Island blood donors; *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Health*, 1999, 30, 3, 542-545.
9. Mitscherlih E., Marth E.H.: *Microbial Survival in the environment*; Springer Verlag, Berlin, 1984, 509-514.
10. Stamm L.V., Greene S.R., Bergen H.L. *et al.*: Identification and sequence analysis of Treponema pallidum tprJ, a member of a polymorphic multigene family; *FEMS Microbiol. Letters*, 1998, 169, 1, 155-163.
11. Wicher K., Horowitz H.W., Wicher V.: Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium [Review]; *Microbes Infection*, 1999, 1, 12, 1035-1049.
12. * * * WHO Recommended Surveillance Standards, A50-52 Syphilis; WHO/CDS/CSR/ISR/99.2.

Spirochetoze neveneriene

Constantin Ciufecu

Date generale

Spirochetozele neveneriene, endemice constituie un grup de afecţiuni determinate de agenţii patogeni aparţinând ordinului *Spirochetales*, familia *Spirochetaceae*, genul *Treponema*. *Treponema pallidum* cuprinde subspecia *pallidum*, agent al sifilisului cu transmisie veneriană, subspecia *endemicum*, agent al sifilisului endemic (Bejel), subspecia *Treponema pertenue* (pianul) şi specia *Treponema carateum* (pinta); ultimele trei patogene pentru om se deosebesc epidemiologic de sifilisul venerian prin calea de transmitere neveneriană.

Spirochetozele neveneriene sunt boli cronice care se manifestă prin leziuni ale pielii copiilor şi adulţilor tineri, locuitori ai zonelor îndepărtate, cu aglomerări umane sărace, situate în zona geografică dintre Tropicul Cancerului şi Tropicul Capricornului. *Treponema cuniculi*, cu transmitere veneriană la iepure, şi *Treponema freiborg-blanc*, care determină infecţii asimptomatice la babuinul african, sunt membrii aceluiaşi gen, lipsiţi de importanţă epidemiologică.

Originea treponemelor este explicată prin teoria care consideră că toate provin dintr-o specie unică care a suferit modificările cunoscute, în timp, sub influenţa factorilor de mediu. Teoria este susţinută de rezultatele hibridizărilor ADN-ADN care atestă omologia perfectă dintre agenţii studiaţi ai sifilisului venerian, nevenerian şi *Treponema pertenue*. Teoria columbiană susţine, în schimb, existenţa de la început a speciilor distincte, subliniind faptul că sifilisul venerian a fost importat în Europa, în secolul al XV-lea, din Lumea Nouă, după „descoperirea" ei de către Columb. Nu este exclusă însă ipoteza, mai aproape de realitate, a importului în Europa din Africa de Vest, prin marinari şi sclavi. *Pianul* a fost extrem de răspândit înainte de apariţia penicilinei retard; tratamentul în masă (coordonat de OMS, 1949), care asigură o penicilemie redusă, dar treponematocidă, pe o durată de 3-4 săptămâni, a scăzut considerabil incidenţa acestei infecţii, după administrarea unei singure injecţii. Instituirea supravegherii epidemiologice, menită să depisteze infecţiile noi, atestă reducerea circulaţiei *Treponemei pertenue*. Datele de morbiditate raportabile sunt colectate din zonele în care boala mai persistă şi sunt publicate de către OMS. Nu se cunosc date referitoare la mortalitate, neexistând dovezi ale evoluţiei infecţiei endemice, dobândite în copilărie sau tinereţe, care să fi evoluat către deces, prin complicaţiile tardive cardiovasculare, pe de o parte, iar pe de alta, în zonele în care este prezent atât sifilisul venerian, cât şi cel nevenerian, nu se poate face diferenţa în cazurile complicaţiilor viscerale. Studiile clinice şi

seroepidemiologice furnizează, de asemenea, datele care, în final, sunt publicate de OMS.

Agenţi etiologici

Treponemele sunt microorganisme anaerobe. Nu cultivă în mediile uzuale bacteriologice. *Treponema palidum*, *Treponema endemicum* şi *Treponema pertenue* pot determina leziuni la animalul de experienţă asemănătoare cu cele care apar la om, în stadiul infecţiei recente; între aceste două subspecii există însă diferenţe mici de virulenţă şi histopatologice. Există proprietăţi patogene diferite între subspeciile *T. pallidum* şi *T. pertenue*, puse în evidenţă pe cobai adulţi şi nou-născuţi şi evidenţiate prin caracterul leziunilor cutanate, debut, persistenţă şi cinetica răspunsului umoral. Incidenţa şi diseminarea leziunilor în cazul subspeciei *T. pertenue* faţă de subspecia *T. pallidum* sunt mai mari; în cazul celei din urmă, frecvenţa este doar de 17% faţă de 100% la *T. pertenue*, care nu infectează transplacentar, persistenţa şi durata în ţesuturi şi organe fiind reduse. Toate treponemele neveneriene sunt sensibile la acţiunea penicilinei; timpul de generaţie, foarte lent (32 ore), permite penicilinei retard să rămână activă, deşi realizează concentraţii serice reduse. Ca şi în cazul sifilisului venerian, nu s-a semnalat rezistenţa. În 1998, a fost semnalat eşecul tratamentului cu penicilină într-o insulă din Papua Noua Guinee, în cazul unui lot de copii cu pian clinic, urmăriţi doi ani, după administrarea penicilinei retard. Dintre copiii trataţi, 28% au prezentat fie recăderi clinice, fie repozitivarea reacţiilor serologice, incriminându-se reducerea sensibilităţii la penicilină a *Treponemei pallidum*, subspecia *pertenue*. Subspecia *T. carateum* (pinta sau carate) a fost pusă în evidenţă în intestinele insectei *Simulium haematopotum*, cu o durată de supravieţuire de 4 ore. Subspecia *pertenue* rezistă trei ani la –78°C în carcase/organe, fiind transmisă şi prin insectele *Hippelates flavipes* şi *Hippelates palipes*, musca domestică şi *Oscines palipes*, recunoscute ca vectori mecanici. Rezistenţa treponemelor neveneriene în mediul extern este mică, fiind rapid inactivate de uscăciune, temperaturile medii, radiaţiile şi decontaminanţii uzuali. Diagnosticul treponematozelor neveneriene se bazează pe testul standard direct al microscopiei pe fond întunecat, iar pentru cunoaşterea seroprevalenţei se folosesc testele cardiolipinice (V.D.R.L.) care, deşi nu sunt specifice, pot furniza date referitoare la cazurile latente din zonă.

Patogeneză şi imunitate. Leziunile histopatologice sunt asemănătoare celor din sifilisul venerian. *Treponema pallidum* este mai patogenă şi mai invazivă decât *Treponema pertenue* şi *T. carateum*. Leziunea histopatologică prototip este granulomul, manifestare a unei hipersensibilităţi de tip întârziat, pielea şi ţesutul osos normal fiind înlocuite cu ţesut cicatriceal, determinând uneori impotenţe funcţionale şi desfigurări. Deşi ambele subspecii, *T. endemicum* şi *T. pertenue*, determină spirochetemie, localizarea şi persistenţa de durată, care pot să se manifeste sub forma unor complicaţii tardive, viscerale, sunt rare; constatarea este susţinută de absenţa complicaţiilor tardive în zona în care circulă numai treponemele neveneriene şi se explică prin protecţia pe care o conferă faţă de sifilisul venerian, explicând totodată şi absenţa sifilisului venerian. Imunitatea în cazul acestor subspecii scade până la dispariţie după cinci ani, aşa cum o atestă reapariţia leziunilor cutanate care fundamentează şi tratamentul cu penicilină al persoanelor asimptomatice ce trăiesc în comunităţi hiperendemice. Imunitatea încrucişată între sifilis, pian şi pinta, în experimente pe voluntari, prezintă următoarele particularităţi: bolnavii cu *pinta*: cei trataţi au fost receptivi la suprainfecţii încrucişate, cei netrataţi fiind mai rezistenţi; bolnavii cu *pian* au fost găsiţi rezistenţi, chiar dacă fuseseră trataţi, la fel de rezistenţi ca bolnavii netrataţi de sifilis; 30% dintre bolnavii cu sifilis, trataţi, au fost sensibili la infectarea cu *T. pertenue*; se consideră, de asemenea, că imunitatea indusă de subspecia *T. endemicum* şi *T. pertenue* presupune absenţa tratamentului pe o durată de cel puţin un an de la infecţie. Se poate afirma că orice treponematoză, mai ales netratată, asigură un grad important de rezistenţă faţă de celelalte specii şi subspecii.

Semne clinice de recunoaştere

Incubaţia depinde de bogăţia inoculului infectant, variind între 9 şi 90 de zile, perioadă după care apare leziunea cutanată la poarta de intrare. Infecţiile sunt cronice, cu leziuni timpurii, infecţioase şi nedistructive sau tardive, neinfecţioase şi distructive. *Pinta* debutează cu o leziune papulară pe membre şi evoluează către o formaţiune neregulată, de culoare roşie-albăstruie, cu un diametru de 5-10 cm şi cu margini mai ridicate. După săptămâni sau luni, asemenea leziuni (pintide) apar în diferite părţi ale corpului, evoluează către hipercheratoză, cu descuamare, prurit, fisuri, cu tumefierea ganglionilor aferenţi. În final, pielea se atrofiază, pintidele se decolorează, pacientul rămâne cu pete roşii-albăstrii sau albe, cu depigmentări ca în vitiligo, pe faţă, membre sau trunchi. *Pianul* debutează cu o papulă nedureroasă, pruriginoasă. Ganglionii regionali se tumefiază, fiind invadaţi de germeni. Papula se măreşte, capătă aspectul de papilom (frambesioma), persistând 3-6 luni. Ulceraţiile şi suprainfecţia pot fi prezente. În stadiul secundar sunt afectate vasele şi cartilagiile. Simptomele constituţionale apar rar. Pot apărea dureri nocturne osoase. Papiloamele secundare cresc în sezonul umed şi îşi reduc volumul în cel uscat. Leziunile se pot vindeca spontan, fără cicatrice, acestea apărând numai după suprainfecţii. Infecţia se stabilizează şi devine latentă pe întreaga durată a vieţii. În 10% din cazuri apar gomele distructive la nivelul pielii şi oaselor. Starea de latenţă fără reapariţia posibilă a leziunilor se constituie de abia după cinci ani de la debutul infecţiei. *Sifilisul endemic*. Leziunea primară trece neobservată, primele leziuni remarcate fiind ulcerele orofaringiene, după care apar leziuni la nivelul oaselor, articulaţiilor, pielii (axilă, inghinal, comisurile buzelor) asemănătoare celor din pian. Gomele nazofaringiene, pe piele şi oase, ulcerate în final, apar în fazele tardive, desfigurând pacientul.

Procesul epidemiologic

Incidenţa şi prevalenţa pianului, înainte de organizarea campaniilor de tratament, erau evaluate la 80-100 milioane de cazuri în Africa, Asia de Sud-Est, cu aproximativ încă un milion în Orientul Apropiat şi în Balcani. Pinta, printre indienii din America Centrală şi de Sud, înregistra circa 700.000 de cazuri. Proporţia infecţiei aparente/cazuri de pian latente era de 1 la 3. Ameliorarea condiţiilor de viaţă şi campaniile susţinute de depistare, prevenţie şi tratament au redus cazurile până la eliminare în unele zone, cu persistenţă în

anumite regiuni sărace, mai ales din cauza întreruperii premature a supravegherii şi tratamentului. În 1980, pianul mai era înregistrat şi raportat de 24 de naţiuni africane, cu un milion de cazuri la copii (Ghana, Togo, Coasta de Fildeş, Benin) şi aproximativ 200.000 de cazuri de sifilis endemic, în Niger, Mali, Burkina Fasso. În zona de sud a Pacificului mai persistă focare de pian, în Indonezia, Papua Noua Guinee şi ceva mai puţin în India, Thailanda şi Malaezia. Focarul epidemiologic major este situat actualmente în Africa. Totuşi, în 1999, a fost diagnosticat un caz de pinta în Austria, la o persoană care locuia în Cuba, atrăgând atenţia asupra „eliminării" reale a bolii, într-o ţară fostă endemică, în care ultimul caz a fost declarat în 1975. În ceea ce priveşte contagiozitatea, se subliniază următoarele: pinta are un potenţial de răspândire redus, se transmite mai greu prin contacte de la o persoană la alta; sifilisul endemic afectează izolat populaţiile nomade, având o contagiozitate intermediară între pian şi pinta; pianul este foarte contagios în cazul unei populaţii receptive şi în condiţiile de mediu care favorizează leziunile cutanate şi contactele directe. La finele secolului XX, pinta se mai semnala într-o zonă vestică a Americii Centrale, sifilisul endemic în Africa de Vest, pianul înregistrând focare epidemice în Indonezia, unele insule din Pacificul de Vest, Africa şi America de Sud. Aceste afecţiuni nu prezintă sezonalitate, deşi sezonul ploios, cu umiditate crescută, favorizează soluţiile de continuitate ale pielii, iar papiloamele cutanate îşi măresc volumul, exsudatul produs conţinând multe spirochete, ceea ce creşte probabilitatea transmiterii prin contact direct. În ceea ce priveşte incidenţa, în funcţie de vârstă, infecţia cu *T. pertenue* se produce înainte de vârsta de 15 ani, cu leziuni active. În cazul sifilisului endemic, acesta este prezent mai ales în mediul familial, cu transmitere de la copii la adulţi, în timp ce pinta este prezentă mai ales la adulţii tineri. Spirochetozele neveneriene nu prezintă relaţii cu sexul, rasa şi profesia, există, în schimb, asociaţii cu factorii socioeconomici (condiţii de trai, igienă personală, zone agricole, sărace, izolate, fără asistenţă medicală).

Prevenţie şi control

Transmiterea treponemelor se reduce mult în condiţii de educaţie şi igienă cotidiene asigurate de un nivel socioeconomic optim, care permit ameliorarea condiţiilor de viaţă şi accesul la asistenţa medicală. Strategia prevenţiei a fost stabilită şi evaluată în practică între 1950 şi 1970 şi a permis atât eliminarea spirochetozelor neveneriene din multe zone geografice, cât şi asigurarea unor campanii de depistare şi tratament, din 6 în 6 luni, pentru a identifica infecţiile noi şi recăderile. Depistarea activă este asociată cu administrarea în doză unică a benzantin-penicilinei (2,4 milioane unităţi peste vârsta de 12 ani şi 1,2 milioane unităţi sub această limită), incluzând în acţiune şi membrii familiei sau oricare persoană considerată cu risc. Zona vizată se extinde şi în jurul focarului (satelor, aşezărilor) pentru a reduce importul. Costurile reduse ale tratamentului permit cuprinderea prudentă în tratament a întregii comunităţi. Preţul plătit pentru eliminarea treponematozelor este vigilenţa continuă asigurată de o supraveghere epidemiologică susţinută. Vaccinurile intră în categoria dezideratelor.

Bibliografie

1. Akogun O.B.: Yaws and syphilis in the Garkida area of Nigeria; *Zenralblatt Bakteriol.*, 1999, 289, 1, 101-107.
2. Backhouse J.L., Hudson B.J., Hamilton P.A., Nesteroff S.I.: Failure of penicillin treatment of yaws on Karkar Island, Papua New Guinea; *Ameri. J. Trop. Med. Hyg.*, 1998, 59, 3, 388-392.
3. Ionescu D., Ionescu M., Hristescu S.: Identificarea treponemelor. În: *Tratat de Microbiologie*; sub red.: D. Buiuc şi M. Neguţ, Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 922-924.
4. Mitscherlih E., Marth E.H.: *Microbial survival in the environment*; Springer Verlag, Berlin, 1984, 509-514.
5. Perine L.P.: Non venereal treponematoses. În: *Bacterial Infections of Man*; A.S. Evans and Ph.S. Brachman (coord.), ediţia a III-a, Plenum Publishing Corporation, 1998, 733-740.
6. Walker S.L., Hay R.J.: Yaws – a review of the last 50 years; *Int. J. Dermatol.*, 2000, 39, 4, 258-260.
7. Wicher K., Wicher V., Abbruscato F., Baughn R.E.: Treponema pallidum subsp. pertenue displays pathogenic properties different from those of T. pallidum subsp. pallidum; *Infect. Immun.*, 2000, 68, 6, 3219-3225.
8. Woltsche-Kahr I., Schmidt B., Aberer W., Aberer E.: Pinta in Austria (or Cuba?): import of an extinct disease ?; *Arch. Dermatol.*, 1999, 135, 6, 685-688.

Borrelioza Lyme

Constantin Ciufecu

Date generale

Borrelioza Lyme (B.L.) sau „sifilisul silvatic" este o antroponoză cu focalitate naturală, determinată de spirocheta *Borrellia burgdorferi*. Agentul patogen este vehiculat de căpuşe şi determină o infecţie ce evoluează clinic, în trei stadii. Primul este caracterizat de eritemul migrator (EM), care debutează ca o maculă, se extinde inelar şi este însoţit de semne constituţionale minore. Stadiul doi se caracterizează prin diseminare hematogenă, cu manifestări la nivelul pielii (EM multiplu, limfocitomul cutanat benign), la nivel neurologic (radiculită, meningită, encefalită, mielită), cardiovascular (endocardită, endomiocardită, vasculită, pericardită fibrinoasă) sau articular (artrită). Stadiile 1 şi 2 constituie infecţia precoce, iar cea tardivă este

reprezentată de stadiul 3, cu manifestări ale pielii (acrodermatită cronică atrofiantă), neurologice (encefalomielita cronică progresivă, polineuropatia tardivă) şi articulare (artrita cronică). Evoluţia infecţiei poate parcurge toate cele 3 stadii sau se opreşte la nivelul stadiului 1. B.L. este debilitantă în absenţa tratamentului şi dificil de controlat din punct de vedere epidemiologic.

Primele cazuri au fost semnalate încă din secolul al XIX-lea, prezentând atrofie difuză a pielei şi acrodermatită cronică atrofiantă. Afzelius descrie eritemul inelar, migrator, în 1909; manifestările neurologice sunt semnalate de Garin, în 1922 (paralizie după înţepătura de căpuşe). În 1948, Lennhoff pune în evidenţă spirocheta în EM; tratamentul cu penicilină a fost propus în 1951 de Hollstrom. În 1955, se reproduce experimental EM prin transplant de piele. Între 1975 şi 1976, în SUA, Connecticut, este semnalată epidemia de artrită din localitatea Old Lyme, cu 51 cazuri, mai ales copii. S-a conturat astfel o nouă entitate: artrita Lyme. În 1983, Burgdorfer pune în evidenţă spirocheta, prin IF, la căpuşele *Ixodes dammini*, capturate în insulele Shelter, New York. În 1984, spirocheta este încadrată în genul *Borrellia* şi este denumită *B. burgdorferi*, iar manifestarea cronică – boala Lyme şi apoi borrelioza Lyme. *Borrellia burgdorferi* (B.b.) este transmisă de 2 vectori în SUA, *Ixodes scapularis* (fostă *Ixodes dammini*) şi *Ixodes pacificus*, iar în Europa de *Ixodes ricinus* (Ackerman, 1983). Cele 3 specii constituie complexul *I. ricinus*.

B. Lyme este cea mai frecventă între toate afecţiunile ale căror agenţi etiologici sunt transmişi prin căpuşe. Pentru tratament se pot utiliza tetraciclina, doxiciclina şi penicilina. Din datele disponibile rezultă că borrelioza Lyme este subraportată, deoarece în practica curentă este dificil a verifica corectitudinea diagnosticului; cel de laborator nu este standardizat, iar serologia furnizează date variabile. În prezent există consensul conform căruia reacţia serologică confirmată prin Western blot permite realizarea unor corecţii ale incidenţei şi prevalenţei raportate. Supravegherea, bazată pe rezultatele raportate de laboratoare, serveşte la identificarea pacienţilor, de la care se pot obţine astfel şi diferite informaţii epidemiologice. În absenţa diagnosticului serologic se utilizează o definiţie de caz, care se bazează pe elementele clinice nestandardizate. Date mai aproape de realitate se pot obţine prin studii de prevalenţă realizate în anumite zone geografice şi pe grupări expuse riscului. Astfel, Alpert a găsit în 1992, într-o comunitate suburbană din SUA, o incidenţă anuală de 1,8-10% şi o frecvenţă cumulativă de 8,8 până la 35%; o incidenţă de 1,4% şi o frecvenţă cumulativă de 7,3% au fost semnalate la studenţi, în 1995, de Fedor, în SUA; Gustafson, în Suedia, într-o regiune endemică, a înregistrat o incidenţă a bolii de 3,2-4,6%; Fahrer, în 1991, în Elveţia, la un grup de ghizi turistici, a constatat o incidenţă a formelor simptomatice de 0,8% şi o seroconversie de 8,1% pe o perioadă de 6 luni; în România, în 13 judeţe, pe un lot de 1048 muncitori forestieri, Hristea a evaluat o seroprevalenţă de 9,3% (între 2,8% şi 31,7%), iar la martori (1598 donatori de sânge din acelaşi judeţ) 4,3% (între 1,4 şi 8,7%). Acelaşi tip de studiu a permis evidenţierea infecţiei la cerb (SUA, *Odocoileus virginianus*), la şoarecii din genul *Peromyscus*, la câinii din zonă endemică, la circa 15 specii de mamifere, incluzând caii, vacile şi păsările migratorii, din categoria celor care se hrănesc pe sol, unde există şi larve de ixodide, ceea ce ar putea sugera rolul acestora în diseminarea geografică a agentului.

Agentul etiologic

Borellia burgdorferi (B.b.) face parte din familia *Spirochetaceae*, genul *Borellia*, specia *Borrelia burgdorferi*, ordinul *Spirochetale*. Izolată în 1982, din intestinul căpuşei *Ixodes dammini*, de W. Burgdorf, este o bacterie Gram negativ, spiralată, mobilă cu ajutorul a 7-11 flageli, cu dimensiuni de 0,18-0,25 μm diametru şi 20-30 μm lungime. Spiralele sunt mai laxe, mai puţin strâns răsucite decât la alte spirochete. Sunt microaerofile. Posedă un antigen „O", lipopolizaharidul peretelui, ca în cazul tuturor agenţilor Gram negativ. S-au identificat 3 proteine majore, de suprafaţă: Osp A (30-32 KDa), Osp B (34-36 KDa), Osp C (22-85 KDa). B.b. mai posedă şi alte proteine de suprafaţă, insuficient cunoscute (Osp E/19KDa; Osp F/26 KDa; Osp D/28 KDa, proteina 39 asociată membranei p39 BmpA), antigenul 41 KDa flagelar, mai multe proteine de stres şi antigenul cilindrului protoplasmic. Studiul diferenţelor antigenice dintre tulpinile izolate în America şi Europa a permis recunoaşterea a trei genospecii (trei grupuri genomice patogene pentru om în cadrul complexului B.b. care include 10 specii şi anume: *B.b. sensu stricto* (B.b.s.s.) ce cuprinde toate tulpinile izolate în America de Nord; *B. garinii* şi *B. afzelii*. În Europa circulă toate cele 3 genospecii, dar predomină genospecia *B. garini* şi *B. afzelii*. Diferenţele antigenice dintre aceste genospecii se reflectă şi în varietatea manifestărilor clinice, în distribuţia geografică şi în relaţia cu atropodele-sursă. Eritemul migrator este determinat de toate cele 3 genospecii, cel multiplu a fost semnalat, mai des, în America şi, mai rar, acrodermatita cronică atrofiantă şi limfocitomul. Implicarea articulară este adesea semnalată în America (B.b.s.s), afectarea sistemului nervos este mai frecvent produsă de *B. garinii*, iar acrodermatita cronică atrofiantă, de *B. afzelii*. B.b.s.s. (tulpina B31 şi 212) are ca vectori *Ixodes ricinus* în Europa şi *I. scapularis* şi *I. pacificus* în SUA. În SUA, *B. garinii* are ca vectori *I. ricinus*, *I. persulcatus* şi *I. nipponensis*, care circulă şi în Europa, Estul Asiei şi Japonia. *B. afzelii* se găseşte în Europa, Coreea şi Japonia având ca surse *I. ricinus*, *I. persulcatus*, *I. nipponensis* şi *I. granulatus*.

B.b. cultivă în medii de creştere lichide de tip BSK (Barbour-Stoenner-Kelly) cu sau fără adaos de agenţi antimicrobieni, în funcţie de prelevat. Creşterea se obţine între 1 şi 3 săptămâni. Timpul de generaţie este de 11-12 ore. Izolarea poate reuşi şi prin inoculare pe iepure, şoarece, hamster sirian, şobolan, maimuţă, de preferat produse obţinute de la căpuşe decât cele de la om. Genomul este constituit din ADN, cu dimensiuni şi structuri diferite, cu un cromozom unic şi un număr variabil de plasmide lineare sau circulare care transmit informaţia în proporţie de 17%. Lipsesc sau sunt foarte rar prezente mecanismele de transfer genetic (recombinări etc.), tulpinile de B.b. putând fi considerate clonale. A fost studiată sensibilitatea la antibiotice *in vitro*, determinându-se concentraţia minimă bactericidă la ceftriaxonă – 0,04 μg/ml; eritromicină – 0,05 μg/ml; tetraciclină – 0,08 μg/ml; penicilină – 0,64 μg/ml. Nu s-a constatat rezistenţă *in vitro*, eşecurile terapeutice fiind explicate prin sechestrarea B.b. în ţesuturi, ceea ce împiedică accesul antibioticului.

Patogeneză. Imunitate. Patogeneza B. Lyme nu este suficient de bine cunoscută. B.b. pătrunde în piele prin înțepătura căpușei. În eritemul migrator, leziunile sunt reprezentate de infiltrate perivasculare cu limfocite, plasmocite și mastocite. Atașarea spirochetei la multiple celule gazdă presupune folosirea unor receptori celulari și proteine de suprafață 67, 62 și 41 KDa. La invazie participă flagelina (41 KDa) și mobilitatea bacteriei, capabilă să se deplaseze prin mediile vâscoase ale țesuturilor. Diseminarea se face prin intermediul unei proteaze, plasmina, care apare prin activarea plasminogenului și care alterează structurile membranei, activând și colagenaza latentă. Elementele majore ale patogenezei sunt atașarea și invazivitatea la care se adaugă capacitatea spirochetelor de colonizare, persistența și rezistența la fagocitoză; numărul mic de spirochete sechestrate în diverse locuri anatomice explică persistența, acestea fiind la adăpost de acțiunea de apărare specifică și nespecifică a organismului ca și față de agenții terapeutici. De altfel, B.b. a fost izolată și după 10 ani de la debut. Invadarea și efectul citopatic, demonstrate *in vitro*, asupra limfocitelor B și T, ar putea contribui la patogenitate, dacă fenomenul ar avea loc și în infecțiile naturale. Răspunsul imun mediat celular apare rapid, iar cel umoral de tip Ig M, mai ales antiflagelină, ajunge la un titru maxim, între a 3-a zi și a 6-a săptămână. La unii pacienți, răspunsul este persistent pe toată durata bolii. Nivelul seric al Ig crește, de asemenea, pentru ca la unii pacienți să se înregistreze un al doilea răspuns Ig M, târziu, în cursul bolii, indus de spirochetele persistente. La 4-6 săptămâni apar și anticorpii Ig G, persistenți, la titruri mari, ani de zile, după remisiunea clinică, cu tot declinul lent al acestora după tratament; anticorpii sunt induși de multiplele antigene ale B.p., mai ales anti OspA și OspB, răspunsul umoral față de aceste două proteine de suprafață fiind absent în infecția precoce.

Tratamentul precoce reduce șansele instituirii unui răspuns convenabil în anticorpi, crescând riscul apariției unor complicații tardive la pacienții fără anticorpi decelabili; poate fi detectat, în schimb, răspunsul mediat celular (proliferarea limfocitelor T), iar uneori pot fi puși în evidență, în LCR, anticorpi Ig M, Ig G și Ig A, al căror titru scade după tratament și remisiune. Pacienții vindecați, cu răspuns în anticorpi Ig G foarte bun, sunt protejați față de reinfecții.

Semne clinice de recunoaștere

B.b. poate afecta o largă varietate de țesuturi și organe, evoluția infecției fiind diferită de la pacient la pacient. Împărțirea în 3 stadii evolutive a „sifilisului silvatic", cum mai este denumită B. Lyme, este arbitrară, parcurgerea consecutivă a stadiilor nefiind obligatorie. Se preferă utilizarea clasificării în B. Lyme precoce (infecție localizată și infecție diseminată precoce) și B. Lyme tardivă (infecții cronice, manifestări neurologice, reumatice, diferite manifestări sistemice, persistente sau recurențiale timp de cel puțin 1 an). Manifestările cutanate sunt prezentate de eritemul migrator simplu și eritemul migrator multiplu, de limfocitomul cutanat benign și acrodermatita cronică atrofiantă. Morfea (sclerodermia localizată) și lichenul scleroatrofic au fost asociate B. Lyme doar prin prezența uneori a anticorpilor anti-B.b. Manifestările neurologice se referă la prezența neuroborreliozei Lyme precoce (meningită, encefalită, mielită, nevrită optică, paralizie facială, radiculonevrită) și a celei tardive (encefalomielita progresivă, polineuropatii), manifestări cardiace (miocardita, pericardita). Manifestările musculo-scheletale sunt de tipul artralgiilor, mialgiilor, artritei precoce și tardive, miozitelor, fasceitei difuze, osteomielitei și paniculitei. Se mai pot semnala și alte manifestări ca atrofia optică, edemul papilar, uveita, conjunctivita, endoftalmia (prin transmitere transplacentară), nașterile premature, mortinatalitatea și decesele neonatale.

Diagnostic. Metodele directe nu sunt suficient de utile dată fiind prezența rară a spirochetelor în țesuturi. În stadiul prim, diagnosticul se bazează pe prezența eritemului migrator, testările serologice fiind adesea negative. Stadiile ulterioare beneficiază de apariția anticorpilor la titruri, de obicei, ridicate. Cazurile în care eritemul migrator lipsește și serologia este negativă scapă diagnosticului. După 4-6 săptămâni de la infecție, anticorpii pot fi puși în evidență prin imunofluorescență sau imunoenzimatic, existând însă posibilitatea reacțiilor fals negative sau fals pozitive (răspunsuri încrucișate între borrelii și alte spirochete).

Metodele directe de laborator pot folosi examenul microscopic, după colorare prin impregnația argentică a prelevatelor bioptice; metoda dă rezultate atunci când densitatea spirochetelor este mare; ca în cazul căpușelor, și cultivarea borreliilor (sânge, piele, LCR, lichid sinovial) se face pe medii speciale BSK I și BSK II, fiind laborioasă și costisitoare (incubare și examinare periodică, pe durata a 8-10 săptămâni, cu eventuale subcultivări). Izolările reușesc în 40-86% din prelevatele obținute din leziunile cutanate ale E.M., în 30-40% în cazul acrodermatitei cronice atrofiante și în 7-10% din LCR în neuroborrelioză. Detectarea antigenelor specifice se poate realiza folosind anticorpii monoclonali, prin ELISA; PCR echivalentă culturii are avantajul rapidității. Riscul utilizării este cel al rezultatelor fals pozitive (contaminări cu ADN străin) și al celor fals negative (cantitate de ADN sub pragul de decelare: < 10 spirochete, prezența inhibitorilor de polimerază sau amorse care nu acoperă diversitatea tulpinilor de borrelii). În manifestările neurologice, sensibilitatea PCR este de 46-67%, în afectarea articulară, de 50%, în lichidul sinovial și de 90%, în țesutul sinovial.

Metodele indirecte de diagnostic evidențiază răspunsul umoral și celular. Decelarea anticorpilor se poate realiza prin imunofluorescența indirectă ale cărei rezultate depind de antigenul utilizat, de criteriile de pozitivitate (pragul variază după laboratoare între 1/64 și 1/256) și de experiența celui care face citirea; în zonele în care prevalența este necunoscută este practic imposibil să se determine corect pragul de pozitivitate al reacției de IF; hemaglutinarea pasivă (metoda de *screening*); testele imunoenzimatice (ELISA) care depistează anticorpii totali sau, separat, Ig M și Ig G; testele comerciale care utilizează antigen celular complet au o sensibilitate mai bună decât cele care utilizează antigene recombinante; testul Western blot pune în evidență anticorpii față de diferitele antigene, separate prin electroforeză, în funcție de greutatea moleculară; nu există standardizare în prepararea antigenelor și nici în criteriile de apreciere ale pozitivității; reacția este propusă și utilizată pentru confirmare, metoda crește specificitatea testării serologice.

Eficienţa examenului serologic în B. Lyme este limitată de sensibilitatea redusă în infecţia precoce, din cauza răspunsului umoral lent; specificitatea redusă a testelor, din cauza reacţiilor încrucişate şi imposibilitatea de a discrimina o infecţie recentă de una veche, cauzată de persistenţa anticorpilor atât în cazul celor netratate, cât şi al celor tratate. Rezultatele diagnosticului serologic sunt mai dificil de interpretat în Europa comparativ cu SUA, unde circulă numai B.b. În Europa, infecţia poate fi cauzată de oricare din cele trei genogrupuri de *Borrellia burgdorferi* pe de o parte, iar pe de altă parte, indiferent de tulpină, răspunsul imun în borrelioza europeană este mai slab, iar infecţiile subclinice mai frecvente. Scăderea valorii predictive în B. Lyme este cauzată şi de utilizarea excesivă a testelor serologice fie în diagnostic, fie eronat în supravegherea evoluţiei bolii; afirmaţia este susţinută de rezultatele unor investigaţii în California, care atestă că 35% dintre teste sunt solicitate de pacienţi şi 41% fac parte din bilanţul biologic al unor manifestări nespecifice. Răspunsul imun mediat celular, care apare mai precoce decât cel umoral, poate fi testat prin punerea în evidenţă a proliferării celulelor T, fiind stimulat mai mult de antigenele celulare complete. Testarea este laborioasă şi fără mare utilitate clinică (10% reacţii fals pozitive, sensibilitate şi specificitate mai mici decât în cazul metodelor serologice).

Epidemiologie

Borrelioza Lyme este o zooantroponoză cu focalitate naturală, datorită coexistenţei într-un anumit biotop a sursei reprezentate de căpuşe şi a agentului patogen, asigurându-se lanţul supravieţuirii şi persistenţei în biotop, unde omul pătrunde accidental. După infecţie, omul nu mai transmite B.b. şi nu constituie sursa naturală, motiv pentru care B. Lyme este considerată o zoonoză pasivă. Incidenţa B. Lyme într-o anumită arie geografică depinde de prezenţa şi densitatea populaţiei de căpuşe şi de frecvenţa contactului omului receptiv cu acestea. În România, judeţul Arad, care figurează în hărţile entomologice cu o densitate mare de căpuşe, are şi o prevalenţă mai mare a B. Lyme în rândul grupurilor cu risc şi al populaţiei martor din zonă. Procentul căpuşelor infectate variază mult în funcţie de zona geografică. În SUA, în zona New York (insula Shelter), procentul s-a ridicat la 60% (*Ixodes scapularis*), iar pe Coasta de Vest la 1,2% din populaţia capturată de *Ixodes pacificus*. Alt studiu (Westchester, N.Y.) găseşte 33% nimfe şi 55% căpuşe infectate. La sursele reprezentate de căpuşe se adaugă animalele şi păsările, sălbatice sau domestice.

Sursa de origine animală prezintă un potenţial vast: căpuşa *Ixodes persulcatus* poate parazita 240 specii animale; *Ixodes ricinus* peste 300, 148 mamifere mari şi mici, sălbatice şi domestice, 149 specii de păsări şi 20 specii de reptile. Larvele şi nimfele de *I. dammini* se hrănesc pe 31 specii de mamifere şi 49 de păsări, adulţii parazitând 13 specii de mamifere. Gazdele căpuşei *Ixodes pacificus* sunt reprezentate de aproximativ 80 specii de mamifere, păsări şi reptile, iar ale căpuşei *I. scapularis*, 50 de specii. *Borrellia burgdorferi* a fost izolată de la 24 de specii diferite de mamifere şi păsări. Sursele cele mai importante sunt reprezentate de mamiferele mici şi mijlocii, de tipul rozătoarelor sălbatice, printre care specii de şoareci (de exemplu, *Apodemus sylvaticus* şi *A. flavicolis*, *Clethrionomys glareous* pentru larva de *I. ricinus*), gazde insectivore, mai ales pentru larve şi nimfe, cu care se pot hrăni păsările şi reptilele. Căpuşa adultă parazitează animalele de talie mai mare, mai ales cervicidele, dar şi mistreţii, urşii, ovinele, câinii, pisicile, bovinele, păsările. Reptilele, peste 20 de specii, sunt preferate de larve şi nimfe; şi speciile de păsări migratoare sunt surse care contribuie la răspândirea la distanţă a B.b. a cărei persistenţă, în natură, depinde de prezenţa simultană a artropodului şi a animalului sau păsării prin care B.b. se transmite la animalele indemne. Ciclul biologic se realizează la nivelul unei multitudini de gazde (de exemplu, *Ixodes ricinus*). După prânzul infectant, artropodul prezintă o spirochetemie fără manifestări clinice, cu o durată care nu se cunoaşte exact (experimental la *Apodemus*: 14-40 luni). Frecvenţa transmiterii B.b. la om, după o singură muşcătură, nu este cunoscută cu exactitate, din cauza factorilor variabili (prevalenţa B.b. în populaţia de căpuşe, durata ataşării). Probabilitatea transmiterii într-o zonă endemică variază între 0,012 şi 0,05.

Distribuţia geografică este nu numai extinsă (SUA, Europa, China, Japonia, Australia), dar şi în posibilă expansiune geografică (în SUA, a fost semnalată în 1983 în 18 state, iar în 1994, în 40). În zona temperată, distribuţia sezonieră este mai mare vara şi la începutul toamnei. Cazurile apar la toate vârstele; incidenţa este uşor mai mare la grupa de vârstă până la 5 ani, comparată cu cea a grupei 5-10 ani. Vârsta medie, în cazul artritei, este de 19 ani, a infecţiilor pseudogripale, 42 şi a celor asimptomatice, 53 ani. Toate studiile remarcă o uşoară predominanţă la pacienţii de sex masculin, probabil corelată cu profesia, care, în general, pune amprenta pe procesul epidemiologic al B. Lyme. Astfel, turismul de agrement, taberele temporare etc. facilitează contactul şi pătrunderea repetată în biotipul natural. Transferul la om a B.b. are loc prin muşcătura căpuşei. Stadiul de nimfă este responsabilul primar în transmitere, în lunile de vară, în timp ce femelele adulte sunt implicate în transmitere la începutul toamnei. Spirochetele sunt localizate la nivelul intestinului şi la nimfe, şi la adult, iar înainte de prânzul hematofag vor apărea în salivă, după 3 zile la nimfe şi 4 zile la adult, ceea ce subliniază necesitatea unei durate de ataşare. Căpuşele care transmit spirocheta au un ciclu biologic stadial – larvă, nimfă, adult – fiecare necesitând un singur prânz hematofag.

Transmiterea este transstadială, ceea ce ajută la menţinerea ciclului infecţios; cea transovariană este, de asemenea, demonstrată. Eficienţa ciclului de transmitere este mărită, ca durată, de modalitatea secvenţială în ce se hrăneşte vectorul; primăvara nimfele infectează rozătoarele mici, care vor fi sursă pentru larve, ce se hrănesc vara şi toamna. Transmiterea prin contact sau în laboratoare de microbiologie sau entomologie este rareori posibilă, ca şi prin sângele conservat destinat transfuziei (unde B.b. trăieşte la +4°C câteva săptămâni). Este posibilă transmiterea de la şoarecele cu spirocheturie la cei de cuşcă sau vizuină, dar de la o persoană la alta nu a fost demonstrată. Transmiterea intrauterină este posibilă. S-a izolat B.b. de la ţânţari (*Culex pipiens*, *C. molestus*) şi muşte, cai, urşi care au hibernat.

Prevenţia

Cea mai eficace măsură prevenţională rămâne evitarea biotopului natural, cu densităţi mari de căpuşe,

utilizarea repelenților, deplasarea pe cărări (se evită așternutul de frunze) cu bocanci, jambiere, cămăși cu mâneci lungi și guler, pălărie, controlul periodic al căpușelor fixate pe piele și îndepărtarea lor cu pensete aplicate cât mai aproape de piele; căpușele nu se zdrobesc, nu se răsucesc, nu se smulg, nu se storc și nu se manipulează cu mâna neprotejată. Zona se spală cu apă și săpun și se decontaminează cu alcool. Se controlează locul o lună, pentru a surprinde apariția eritemului migrator. Se pot folosi acaricidele, cu risc de poluare a mediului, cu efecte secundare, cu durată limitată și cu costuri mari; se utilizează sub formă lichidă (formele adulte) sau solidă – granulară ca să pătrundă în stratul de frunze ce adăpostește căpușele. Repelenții (N.N. dietil-meta toluamida, dimetil-ftalatul, permetrine etc.) acționează prin percepție olfactivă sau gustativă. Rezultate bune, cu reduceri temporare ale densității căpușelor, s-au obținut cu vata îmbibată în permetrină, utilizată de rozătoare în amenajarea cuiburilor proprii. Controlul biologic utilizează diverși prădători (fungi, protozoare, o specie de viespe) cu o eficacitate limitată, ca și în cazul reducerii numărului de gazde (cerbi, rozătoare). În gospodării, parcuri, se poate modifica habitatul prin îndepărtarea frunzelor căzute, a humusului, prin crearea unor bariere (nisip, pietriș) între zona împădurită și cea cu iarbă, arderea frunzișului etc.

Vaccinoprevenția. Protecția este conferită numai de anticorpi, protecția mediat celulară fiind secundară; antigenul protector cel mai promițător s-a dovedit a fi proteina majoră de suprafață OspA. Experimental, vaccinarea cu antigen OspA recombinant a activat limfocitele B și T și s-a soldat cu generarea unui nivel protector de anticorpi. Vaccinul (OspA, tulpina ZS7 B.b.s.s.) a indus apariția anticorpilor la 97% dintre cei 350 voluntari adulți, cu reacții locale moderate, prezente la 40-85% dintre subiecți. Vaccinul protejează față de infecție. Anticorpii acționează și în organismul care i-a produs, și în intestinul căpușei după prânzul hematofag. Nu se cunoaște mecanismul. Un alt vaccin, cu același antigen OspA, dar cu adjuvant, a fost eficace în 49% din cazuri după două administrări și în 76%, după o revaccinare la 12 luni de la ultima doză. Dată fiind eterogenitatea tulpinilor care circulă în Europa, se preferă un vaccin constituit din mai multe proteine OspA (30 μg/doză), eficacitatea fiind de 68% după două doze și 92% după revaccinare la 1 an interval. Nu se cunoaște durata protecției. Indicația vaccinării privește numai persoanele expuse riscului, așa cum au dovedit-o studiile cost/beneficiu. Experimentat pe șoareci, un vaccin ADN (plasmida care codifică proteina de suprafață OspA) s-a dovedit protector.

Bibliografie

1. Albert S., Schulze J., Riegel H., Brade V.: Lyme arthritis in a 12-year-old pacient after a latency period of 5 years; *Infection*, 1999, 27, 4/5, 286-288.
2. Baranton G., Marti R.N., Postic D.: Molecular epidemiology of the aetiological agents of Lyme borreliosis; *Wiener Klinsche Wochenschrift*, 1998, 110, 24, 850-855.
3. Belman A.L.: Tick-borne diseases; *Seminars Pediatr. Neurol.*, 1999, 6, 4, 249-266.
4. Brown S.L., Hansen S.L., Langone J.J.: Role of serology in the diagnosis of Lyme disease; *JAMA*, 1999, 282, 1, 62-66.
5. Ciufecu C., Hristea A.: *Borrelioza Lyme*; Ed. Brilliant, București, 1999, 2-139.
6. Croopy P., Lobet Y.: An effective vaccine against Lyme disease; *J. Biotechnol.*, 2000, 76, 2/3, 261-263.
7. Edlow J.A.: Lyme disease and related tick-borne illnesses; *Ann. Emerg. Med.*, 1999, 33, 6, 680-693.
8. Gutierrez J., Guerrero M., Nunez F. *et al.*: Antibodies to Borrelia burgdorferi in European populations; *J. Clin. Lab. Analysis*, 2000, 14, 1, 20-26.
9. Halouzka J., Wilske B., Stunzner D. *et al.*: Isolation of Borrelia afzelii from overwintering Culex pipiens biotype molestus mosquitoes; *Infection*, 1999, 27, 4/5, 275-277.
10. Hristea A., Ciufecu C., Georgescu R.: The epidemiology of Lyme borreliosis; *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.*, 1998, 43, 3, 123-131.
11. Ling C.L., Joss A.W., Davidson M.M., Ho-Yen D.O.: Identification of different Borrelia burgdorferi genomic groups from Scottish ticks; *Molec. Pathol.*, 2000, 53, 2, 94-98.
12. Mateicka F., Kmety E.: Lyme borreliosis: open questions and problems at the turn of the millennium; *Bratislavske Lekarske Listy*, 2000, 101, 3, 166-169.
13. Miyamoto K., Hashimoto Y.: Prevention of Lyme borreliosis infection after tick bites; Kansenshogaku Zasshi-J.; *Japanese Ass. Infect. Dis.*, 1998, 72, 5, 512-516.
14. Nahimana I., Praz G., Francioli P.: Lyme borreliosis: update; *Revue Med. Suisse Romande*, 2000, 120, 1, 31-37.
15. Orloski K.A., Hayes E.B., Campbell G.L., Dennis D.T.: Surveillance for Lyme diseases – United States, 1992-1998; *MMWR*, 2000, 49, 3, 1-11.
16. Sigal L.H.: Myths and facts about Lyme disease; *Cleveland Clin. J. Med.*, 1997, 64, 4, 203-209.
17. Thanassi W.T., Schoen R.T.: The Lyme disease vaccine: conception, development, and implementation; *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132, 8, 661-668.
18. Weide B., Walz T., Garbe C.: Is morphoea caused by Borrelia burgdorferi ? A review; *Brit. J. Dermatol.*, 2000, 142, 4, 636-644.
19. Wormser G.P., Aguero-Rosenfeld M.E., Nadelman R.B.: Lyme disease serology: problems and opportunities; *JAMA*, 1999, 282, 1, 79-80.

Leptospirozele

Doina Azoicăi

Date generale

Leptospirozele sunt zooantroponoze cu focalitate naturală şi răspândire universală, produse de spirochete din genul *Leptospira*. Aceste maladii, dependente de numeroase surse de agent patogen, reprezentate de animale domestice sau sălbatice, au o mare varietate etiologică, multiple căi de transmitere, un tablou clinic polimorf, ridicând numeroase probleme în acţiunile de prevenţie şi combatere, generând şi importante pierderi economice.

Primele cazuri de leptospiroză icterohemoragică („maladia lui Weil") au fost semnalate în România şi Bulgaria, în timpul războiului din 1877-1878. În 1886, Weil individualizează între numeroase boli icterigene tabloul clinic şi epidemiologic al leptospirozei icterohemoragice, cunoscută apoi, mult timp, sub denumirea de „maladia Weil". Welbach şi Buiger, în 1913, izolează primele leptospire din apa lacului Boston, incluzându-le între speciile nepatogene pentru om şi animale, cunoscute apoi ca alcătuind familia *Leptospira biflexa*. În 1914, cercetătorii japonezi, Inada şi Ido, au pus în evidenţă *Leptospira icterohaemorrhagiae*, pe care, în anii următori, germanii Hhlenhut şi Fromme şi japonezul Noguchi o izolează de la bolnavii cu „maladia Weil", primii numind-o *Spirocheta icterogenes* şi ultimul, *Leptospira icteroides* (38). În 1915, Miyajima izolează din rinichiul şoarecelui de câmp *Microtus montebeli* spirochete identice cu cele care produc la om „boala lui Weil". Astfel, se declanşează cercetările privind „focalitatea naturală", sursele de leptospire în natură şi privind caracterul de zooantroponoză. Ido, Ito, Hochi şi Vani, în 1916, stabilesc rolul de sursă naturală pentru *L. icterohaemorrhagiae* a şobolanului cenuşiu (*Rattus norvegicus*) (39). În acelaşi an, Ido, Ito şi Vani izolează de la şoarecele *Microtus montebeli*, *Leptospira hebdomadis*, agentul „febrei japoneze de 7 zile", care era, în fapt, leptospiroza cu *L. hebdomadis*. Pe frontul din Moldova (România), în 1917, Gluhov şi Troiţki au descris o epidemie de leptospiroză icterohemoragică. Diagnosticul a fost stabilit pe baza datelor epidemiologice şi prin inoculări pe cobai, urmate de izolarea leptospirelor. Inada R. *et al.*, între 1915 şi 1916, şi Ido Y. *et al.*, în 1917, descriu boala lui Weil şi o denumesc spirochetoză icterohemoragică (38, 39). În 1918-1920, Noguchi propune pentru spirochetele izolate de la bolnavi termenul de *Leptospira*, realizând şi o sistematizare în genul *Leptospira*, familia *Treponemataceae*, ordinul *Spirochetalis* (30). În 1916, Costa şi Troisier descriu formele meningiene, ca şi cele icterice şi anicterice produse de leptospire. Până atunci se considera că există numai leptospiroze icterigene. Schuffner, Tarasoff, Bubudieri *et al.*, între 1927 şi 1935, descriu numeroase cazuri de leptospiroză care deja se constituise într-un vast capitol de patologie infecţioasă de tipul zooantroponozelor. Între altele, este descrisă pentru prima dată leptospiroza cu *L. grippotyphosa* („febra de apă", „febra de mâl", „febra de cosit", „boala Charente", „boala de pe Oder" etc.) (71). Klarenbeck şi Schuffner, în 1932, descriu „febra leptospirotică" a câinelui, cu transmitere la om, descoperind, astfel, *L. canicola*. În 1943, I. Goia, A. Moga *et al.* semnalează, pentru prima dată în România, circulaţia *Spirochetei icterohaemorrhagiae* la om, pentru ca în 1952, S. Iagnov şi St. Buzi să descrie, amplu, un alt caz prezentând aceeaşi maladie (34). În 1944, în localităţi din Banat, sunt descrise îmbolnăviri cauzate de *Leptospira bataviae*. În 1946, Goia, Moga şi Moţianu semnalează o izbucnire epidemică de leptospiroză icterohemoragică („icter Weil") în oraşul Sibiu, ca urmare a scăldatului în apele unui râu şi în bazinul format de acesta (35). Primul caz de leptospiroză cu *L. canicola*, ca boală ocupaţională, a fost descris în 1950 de Combiescu *et al.*, la o persoană care lucra într-un laborator experimental (19). În 1946, Marinescu-Băloiu a descris, pentru prima dată în România, cazuri de leptospiroză anicterică. În 1948, Cornelson, Petrea, Gaiginschi, Cahan şi Sechter au descris o epidemie de leptospiroză în Moldova (România), ca urmare a unei invazii de şoareci de câmp. Serologic, s-a pus diagnosticul de infecţie cu *Leptospira hebdomadis*, boala având aspect pseudo-gripal, în 79,4% din cazuri şi icteric, în 20,6% (71). În acelaşi an, Goldstein, Dulce, Sassu şi Munteanu au publicat cazul unui tânăr care s-a îmbolnăvit de leptospiroză icterohemoragică după o îmbăiere în apele ştrandului. Inocularea sângelui prelevat de la bolnav la cobai, i-a produs acestuia o boală mortală, cu prezenţa de leptospire în organe. La Iaşi, în 1949, Enescu, Negoiţă şi Lazăr stabilesc diagnosticul de leptospiroză icterohemoragică la un bolnav cu icter pentru care au fost excluse alte cauze posibile. Etiologia a fost confirmată de laboratorul de referinţă din Moscova, ca fiind *L. hebdomadis*. Combiescu *et al.*, începând cu anul 1951, organizează cercetări privind circulaţia în diferite zone ale României a unor serotipuri de leptospiră şi implicaţiile pentru sănătatea oamenilor şi animalelor. În anul 1952, în cadrul Institutului „I. Cantacuzino", Bucureşti, s-a înfiinţat un laborator special pentru studiul leptospirozelor (37). În 1954, D. Combiescu *et al.* publică lucrarea *Răspândirea leptospirozelor în România*, fapt care marchează ipoteza că aceste maladii erau recunoscute a constitui o importantă problemă pentru sănătatea omului şi animalelor utile acestuia. Se remarcau problemele medicale, zooveterinare, dar şi cele economice, legate de pierderile cauzate de leptospiroze în efectivele de animale (18). În 1955, I. Niculescu *et al.* publică, pentru prima dată, observaţiile privind existenţa infecţiei cu *L. grippotyphosa* în Moldova, pe care o izolează din focare epidemice. Importanţa problemei leptospirozelor impune organizarea, în 1975, la Bucureşti, a primei acţiuni ştiinţifice cu caracter naţional: Simpozionul cu tema „Leptospirozele, leptospirele şi alte spirochete", iar una dintre lucrările prezentate de către dr. M. Abdussalam s-a intitulat „Leptospirosis, a global problem" (1).

În România, o contribuţie remarcabilă la studiul leptospirozelor l-au adus, de asemenea, D. Combiescu, Nina Sturdza, M. Seffer, V.T. Buşilă, Vl. Topciu, N. Constantinescu, C. Bercovici, Gr. Teodorovici, I. Spânu, A. Ivan, Ana Straton şi C. Straton, N. Andreescu (2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 15, 19). OMS până în 1972 menţiona existenţa a peste 180 de serotipuri de *Leptospira*. Răspândirea leptospirozelor este universală, fiind raportate cazuri în toate continentele, cu excepţia zonelor din Antarctica (17, 22, 26, 57). Chiar dacă leptospiroza nu este o boală comună, ea se înregistrează în numeroase regiuni ale aceleiaşi ţări, incidenţa reală fiind însă subestimată datorită frecventelor forme clinice atipice sau dificultăţilor înregistrate în precizarea diagnosticului (24). În zonele tropicale, prevalenţa posesorilor de anticorpi faţă de serotipurile circulante, ca urmare a trecerii printr-o infecţie anterioară sau prezentă, se situează la valori de 80% (57). În SUA a fost raportată, în perioada 1974-1978, o incidenţă anuală de 0,05% cazuri la 100.000 locuitori şi în Hawai de 1,08$^0/_{0000}$ locuitori (27, 44). Pentru Hawai incidenţa a continuat să crească, fiind consemnate 128 cazuri $^0/_{0000}$ loc., iar în SUA se remarcă, în 1995, un număr redus de cazuri depistate prin sistemul de supraveghere pasivă (32, 55). În 1993, cercetări efectuate pe teritoriul SUA asupra focarelor epizootice şi epidemice de leptospiroză au evidenţiat intricarea focalităţii naturale cu focalitatea entropică generată de procesele de industrializare şi urbanizare (90, 91). În alte zone ale lumii au fost consemnate frecvente aspecte legate de această patologie infecţioasă. În 1989, sunt raportate în Franţa 443 de cazuri, dintre care 330, în lunile de vară (52). Au fost identificate variate tulpini de leptospire, între care 37% *L. icterohaemorrhagiae*, 25% *L. grippotyphosa* şi 37% alte tipuri (45). În 1991, sunt descrise în aceeaşi ţară cazuri de boală cu evoluţie severă şi deces produs prin insuficienţă respiratorie acută (50). În anul 1994, se semnalează, pe tot teritoriul Franţei, apariţia a numeroase izbucniri epidemice în care a predominat *L. icterohaemorrhagiae*. Cazurile s-au caracterizat prin gravitatea fenomenelor reprezentate de icter (70%), insuficienţă renală acută (67%), meningită (50%) şi sindrom hemoragic (50%). Din 24.419 probe de sânge recoltate în Azerbaidjan (1991) de la persoanele cu risc ocupaţional, au fost izolate o varietate de serotipuri circulante. În Nigeria (1991) sunt depistate cazuri de leptospiroză cu *L. hardy* (21,9%), *L. pomona* (14,1%), *L. canicola* (13,3%), *L. grippotyphosa* (11,7%), *L. pyrogenes* (10,2%), *L. icterohaemorrhagiae* (0,4%), *L. autumnalis* (6,3%), preponderent la persoanele cu risc profesional, care lucrează în abatoare (29,5%) (49). Cuba se remarcă prin raportarea, în 1991, a unei epidemii cu *L. canicola* la copii de 8-13 ani, care au prezentat în 30% din cazuri manifestări clinice de meningoencefalită (48). China consemnează, în 1992, prezenţa cazurilor de leptospiroză în 26 din 30 de provincii, produse de 18 serogrupuri de leptospire şi 70 serotipuri, dintre care 35 au fost pentru prima dată izolate în acest teritoriu (23). Descoperirea, în Australia şi Noua Zeelandă, a unor tulpini de *L. pomona*, cu 3 grupuri genetice diferite, a determinat reevaluarea tehnologiilor de preparare a vaccinurilor şi creşterea imunogenităţii acestora (82). În Italia, 85% dintre cazurile de leptospiroză sunt produse de *L. icterohaemorrhagiae* şi *L. Bratislava*, majoritatea fiind semnalate la muncitorii din zonele alpine (47). Rusia a prezentat, în perioada 1957-1990, numeroase izbucniri epidemice, de 1,7 ori mai frecvente decât în deceniile anterioare, fiind răspândite atât în urban, cât şi în rural. Din totalul leptospirelor izolate, 27% au fost *L. canicola* (25, 36). Pe teritoriul Angliei anchetele epidemiologice au demonstrat că există o relaţie directă între expunerea la contactul cu animalele şi leptospiroza umană, mai ales în mediul rural şi la o populaţie cu vârsta medie de 42,2 ani. Riscul relativ calculat pentru infecţie în aceste condiţii de expunere este de 28,1. Anual, la nivel naţional sunt raportate în această ţară aproximativ 50 de cazuri severe de leptospiroză (89). Studiile efectuate în Slovacia au subliniat relaţia dintre oameni şi mamiferele mici, în cadrul focalităţii naturale, prevalenţa seropozitivilor faţă de *L. grippotyphosa* şi *L. sejroe* fiind de 2,4-4,1 % (51).

În România, circulaţia diverselor tipuri de leptospire este variată (Tabelul I), semnalându-se în ultimul deceniu o incidenţă crescută pentru infecţia cu *L. icterohaemorrhagiae* (43% din cazuri) (92) (Fig. 1). Au fost consemnate în decursul timpului numeroase izbucniri epidemice, dintre care în Moldova (România) au fost produse de *L. pomona* (Vaslui); *L. icterohaemorrhagiae* (Suceava), *L. grippotyphosa* (Vrancea) etc. (62, 63, 64). La nivelul întregii ţări, o sinteză a 25 de izbucniri epidemice a evidenţiat faptul că 15 au fost produse de *L. pomona*, 5 de *L. icterohaemorrhagiae* şi altele prin *L. canicola*, *L. hebdomadis*, *L. tarassovi* şi *L. grippotyphosa* (46, 58).

Leptospirozele sunt boli cu caracter profesional şi afectează într-o proporţie crescută numeroase specii de animale domestice. Pierderile medicale sunt asociate celor economice, care pot fi crescute, mai ales în cazul apariţiei unor izbucniri epidemice şi epizootologice (8).

Tabelul I
Prevalenţa serotipurilor de *Leptospira* izolate în România (după N. Sturdza) (61)

Serotipul	% din total izolări
L. pomona	66, 3
L. hebdomadis, *L. wolfi*, *L. saxkoebing*	12, 3
L. tarassovi, *L. hyos*	6, 3
L. icterohaemorrhagiae	4, 8
L. canicola	2, 2
L. australis	2, 1
L. bataviae	1, 1
L. grippotyphosa	0, 5
Serotipuri nedeterminate	4, 4

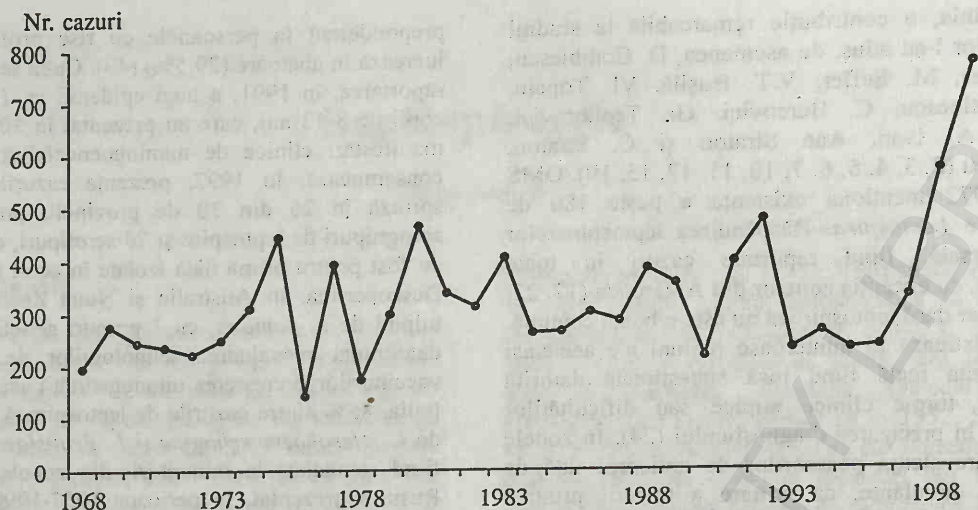


Fig. 1. *Evoluţia cazurilor raportate de leptospiroză umană, în România, în perioada 1968-1999 (după CCSSDM-MSF, Bucureşti, 2000 – 92)*

Agentul etiologic

Leptospirele au fost incluse în genul *Leptospirae* din familia *Spirochetaceae*, care grupează microorganismele cu spire fine şi dese, foarte mobile, cu capetele îndoite în formă de cârlig. Se deosebesc de spirochetele din genurile *Borrelia* şi *Treponema* prin proprietăţile de cultură, dar fac parte din aceeaşi familie (56).

Denumirea de *leptospiră* a fost stabilită de Noguchi (leptos = subţire; speira = spirală). Leptospira are o lungime ce variază de la 6 la 40 μ, putând atinge forme lungi de 150 μ şi forme scurte de 3 μ. Grosimea leptospirelor de 0,06-0,12 μ explică trecerea lor prin filtrele sterilizante Seitz N.K., Chamberland L. Spirele sunt mici, egale, cu adâncimi de 0,3 μ şi o amplitudine de 0,5 μ. Leptospirele vii sunt vizibile la microscopul cu fondul negru, în preparate proaspete. Ele apar sub formă de filamente subţiri, bine luminate, foarte mobile. Caracterele morfologice ale leptospirelor au fost completate şi precizate de cercetările efectuate cu microscopul electronic. Leptospirele nu au cili, cu toate acestea sunt mobile, prezentând mişcări de flexiune, rotaţii şi translaţii. Datorită mobilităţii intense, leptospirele au putere de pătrundere activă în ţesuturi. Leptospirele din culturi, în mediile naturale, sau din ţesuturile animalelor infectate se colorează bine cu soluţie Giemsa sau prin impregnare argentică (metoda Fontana-Tribondeau) în brun-negru. După fixare şi colorare, leptospirele pierd forma caracteristică, mai ales în produsele patologice. În 1953, s-a descoperit prezenţa acidului dezoxiribonucleic şi a unui antigen lipoidic. În cultură, leptospirele produc hialuronidază, butirinază, oxidaze şi catalaze. Deşi leziunile histopatologice pledează pentru existenţa unui factor toxic, nu au fost izolate până acum exo- sau endotoxine la leptospirele patogene. Leptospirele se cultivă în aerobioză, la un pH optim de 7,2-7,4 temperatură de 10-37°C şi întuneric. În general, degenerează uşor sau nu se dezvoltă la temperatura de 37°C. Rareori se dezvoltă rapid în primele 24-48 ore, urmând imediat procesul de autoliză. După dezvoltarea leptospirelor, culturile se păstrează la temperatura camerei şi la întuneric. Toate mediile de cultură includ serul de iepure, introdus de Noguchi, care nu a putut fi înlocuit cu alt substituent organic. Cel mai folosit mediu este cel recomandat de Uhlenhuth şi care este format din apă de fântână şi ser de iepure. Se folosesc şi mediile Korthoff, Tarskih şi Fletcher. Leptospirele cultivă şi pe oul embrionat de găină, de 11-14 zile, şi după însămânţare, incubate la temperatura de 28°C.

Leptospirele patogene pierd virulenţa prin treceri, în serie, pe mediile de cultură. Aceasta se recâştigă prin treceri la cobai. Există deosebiri de virulenţă între diferite tipuri şi chiar între tulpini de acelaşi tip. Leptospirele sunt foarte fragile şi se distrug repede în afara unui mediu favorabil. Ele rezistă în sol, în apă, în raport cu pH-ul, temperatura şi gradul de puritate. Nu suportă uscăciunea şi nici pH-ul uşor acid sau intens alcalin. Chiar în mediile de cultură nu sunt viabile mai mult de 3-4 luni. În sânge defibrinat se conservă la rece, cel mult 7 zile, iar în ficat de cobai, tot la rece, 26 de zile. Atât temperaturile ridicate, cât şi cele prea scăzute le distrug repede. Astfel, leptospirele mor în 30-60 de minute, la 50-60°C, în câteva minute la 65°C, iar temperatura de 30°C o suportă foarte puţin timp. Sunt distruse în scurt timp de sucul gastric şi urina acidă. De asemenea, acizii biliari le omoară instantaneu. Substanţele antiseptice diverse le distrug repede, iar în soluţii hipo- sau hipertonice rezistă foarte puţin timp. Sunt lizate de serul imun. În procesul de liză intervin anticorpii, singurii care provoacă transformarea filamentelor în granule şi apoi liza lor. Faţă de antibiotice sunt sensibile, în primul rând la penicilină, atât *in vivo*, cât şi *in vitro*, în doză activă de 0,2-0,4 U pe ml. Doze litice: streptomicină *in vitro* 2,5 gama, aureomicină 1 gama/ml.

Leptospirele sunt organisme cu *o structură antigenică complexă*. Există o diferenţă netă între structura antigenică a leptospirelor saprofite şi a celor patogene. Se cunosc astăzi două componente antigenice majore. Una dintre structuri este reprezentată de un *antigen de suprafaţă* (antigen P), de natură polizaharidică complexă şi conferă specificitatea de tip, iar cea de-a doua este un *antigen somatic* (antigen S), de natură lipopolizaharidică, care conferă specificitatea de grup. S-au mai pus în evidenţă încă 3 antigene secundare situate la suprafaţa celulei microbiene, care ar explica relaţiile strânse serologice dintre diferite tulpini de leptospire.

Clasificarea după structura antigenică a îngăduit folosirea acesteia în scop de diagnostic, sub forma reacţiei de aglutinare-liză şi a reacţiei de fixare a complementului. Leptospirele patogene, trecute, în serie, pe mediile de cultură, îşi pierd virulenţa. Există

Rozătoare exantrope ↔ Alte animale sălbatice
Sol
Ape dulci de suprafaţă
Focar natural
Câine
Bovine
Alte animale
Cabaline ↔ Porcine
Omul receptiv
Focar antropurgic

Fig. 2. *Sursele, modurile şi căile de transmitere a leptospirelor patogene, din focarul natural spre aşezările omului şi habitatul animalelor*

deosebiri de virulenţă la aceeaşi tulpină chiar în raport cu calea de eliminare: cele eliminate prin urină sunt mai puţin virulente decât cele din sânge. Grupul de *L. icterohaemorrhagiae* cuprinde leptospirele cele mai virulente, iar grupul de *L. grippotyphosa*, mai puţin virulente. Ca patogenitate intermediară, între aceste două grupe, se situează *L. canicola, L. pomona* ş.a. *Animalele receptive* la infecţia cu leptospire sunt: cobaii mici (200 g), iepurii tineri (500 g), hamsterii, animalele domestice, şoarecele. În raport cu natura acestuia, produsul patologic se inoculează intraperitoneal, subcutan sau intradermic. Inocularea provoacă boala clinică, care poate sfârşi cu moartea, care survine după 7-10 zile sau după 30-40 zile. Animalele care se vindecă vor prezenta în serul sangvin anticorpi specifici. În 1957, la Geneva, comisia de experţi a examinat bazele şi principiile clasificării leptospirelor. În comun, OMS şi FAO, prin experţii lor din Comitetul de zooantroponoze, au evaluat diverse probleme, iar subcomisia de leptospire din cadrul Comitetului Internaţional de Nomenclatură în Bacteriologie a realizat diferite clasificări. De asemenea, comitetul a stabilit lista leptospirelor cu serotipurile şi subserotipurile acestora, în raport cu afinităţile antigenice (86, 87, 88). Această clasificare a fost acceptată de subcomitetul de leptospiroză al Comitetului Internaţional de Nomenclatură în Bacteriologie.

În prezent, clasificarea genului *Leptospira* a fost substanţial revizuită (43, 68). În clasificările tradiţionale genul este reprezentat de două specii: specii patogene de *L. interrogans* cu 218 serovari şi specii nepatogene, saprofite de *L. biflexa* cu minimum 63 serotipuri. După caracteristicile de antigenitate *L. interrogans* conţine 23 serogrupuri cu tulpini patogene pentru amfibieni, reptile, mamifere şi inclusiv om şi *L. biflexa* cu 28 serogrupuri care nu produc boala la animale. Studiile de biologie moleculară au demonstrat o importantă eterogenitate genetică a celor două specii. Serogrupurile şi serotipurile umane sunt asociate cu cele eliminate de sursele animale, remarcându-se diferenţa geografică în distribuţia numărului acestora la variate specii (85). Se consideră că genul Leptospira s-a extins, incluzând 11 specii (*L. interrogans*, *L. noguchii*, *L. weilli*, *L. santarosai*, *L. borgpetersenii*, *L. kirschneri*, *L. inadai*, *L. biflexa*, *L. meyeri*, *L. wolbachii* şi *L. parva*). S-au adăugat, totodată, genurile *Leptonema* (conţinând o singură specie *Leptonema illini*) şi *Turneria* (specia *L. parva*) (53, 84).

Procesul epidemiologic

În leptospiroze, procesul epidemiologic este dependent de cel epizootic, întrucât aceste maladii fac parte din grupul mare al zooantroponozelor, cu răspândire universală, cu focalitate naturală, cu diferenţe geografice, îndeosebi în ceea ce priveşte circulaţia anumitor serotipuri (Fig. 2). De asemenea, procesul epidemiologic poartă amprenta caracterului predominant ocupaţional, rural şi pentru zonele temperate, predominanţa în sezonul de vară-toamnă, îndeosebi cu multe ploi şi inundaţii.

Sursa de agent patogen este reprezentată de animalele bolnave cum sunt şobolanul de casă şi câmp, popândăii şi alte rozătoare care fac o boală inaparentă şi care excretă leptospirele toată viaţa. Porcinele, bovinele, câinii şi alte mamifere fac forme clinic manifeste, uneori severe, chiar mortale; diseminarea leptospirelor o realizează prin urină, mai multe luni de zile, întrucât au tendinţa de a face o boală cronică. Fiecare tip de leptospiră poate avea o gazdă preferenţială, cum ar fi: *L. pomona* la porcine şi bovine; *L. canicola*, la câini. Aceleaşi specii de animale pot fi purtătoare a mai multor tipuri de leptospire. Fiecare serotip de leptospiră are gazda sa primară, dar acelaşi animal poate purta numeroase serotipuri şi chiar poate fi infectat, simultan, cu două sau mai multe (31). Locul principal între surse îl ocupă micile rozătoare, în particular şobolanul şi şoarecele. Apoi, urmează ca importanţă câinele, porcul, bovinele, caii, alte mamifere şi câteva păsări de apă. *Animalele purtătoare* nu prezintă semne de boală, dar pot elimina leptospire prin urina lor, pentru perioade

Tabelul II
Surse de agent patogen în leptospiroză

Leptospiroza	Sursa	Manifestarea procesului epidemiologic
icterohaemorrhagiae	*R. norvegicus, R. rattus, Microtus montebeli, Arvicola terrestris*, câini, vulpi, porcine, cabaline, bovine, nutrii	epidemică, endemică, sporadică, transmitere prin apă contaminată; contact direct cu animalele purtătoare (urină, muşcătură); ubicvitară
canicola	câini, cai, porcine	rar epidemică; contact cu câini bolnavi sau apă contaminată; ubicvitară
autumnalis	*R. alexandrinus, R. brevicaudatus, R. silvaticus, M. montebelli*, câini	endemo-epidemică; lucrători la câmp sau în apă, şcolari etc.
pomona	*Ap. agrarius, Ap. silvaticus, R. norvegicus, Citellus citellus*, porci, câini, cai, bovine, ovine	sporadică, epidemică, endemică; transmitere prin apă contaminată, contact cu urina animalelor; larg răspândită pe glob
australis	*R. colmorum, E. rumanicus* (Australia), câini (Indonezia)	endemică în unele ţări (Bavaria, Elveţia, Indonezia, Australia, România)
grippotyphosa	*M. arvalis, M. aeconomus, Ap. silvaticus, Cricetus, Evotomys, Glareolus*, cai, porci, bovine, câini	sporadică, endemică şi mai ales epidemică, după inundaţii; răspândită în Europa, Asia, Africa Centrală, SUA
sejroe	*M. spicilegus, M.muscu-lus, Ap. silvaticus, Ap. flavicollis, Ap. agrius*, bovine, porci	endemică şi sporadică în mediul rural; contaminarea prin obiecte şi alimente; răspândită în Europa
saxkoebing	*Ap. flavicollis, Ap. silvaticus, M. spicilegus,*	întâlnită la lucrătorii din orezării
bataviae	*R. norvegicus, R. brevicaudatus, Ap. terrestris, Ap. silvaticus, M.minutus, Erinaceus erumanicus,*	endemică şi epidemică la lucrătorii din orezării
hyos	porci, bovine, cai	endemo-epidemică la crescătorii de porci, lucrătorii din lăptării (Australia, Elveţia, Italia, SUA, România ş.a.)

care pot varia de la câteva săptămâni la câţiva ani. Numeroase cercetări au arătat că şobolanii sunt purtători şi eliminatori de leptospire în proporţii care pot ajunge la 30-40% având prezente leptospire în rinichi, de unde le elimină masiv prin urină. Leptospirele au o *relativă specificitate de gazdă*, în sensul predominării unui anume serotip la o anumită specie animală; au însă şi o putere de adaptare foarte mare la multiple specii (59). În leptospiroza icterohemoragică sursa este reprezentată de şobolani (*Rattus rattus, R. norvegicus, R. alexandrinus*), câini, porci, cai, vulpi, dihori (42), în leptospiroza *pomona*, de porci, mai ales cei tineri (20), în Leptospiroza *canicola*, de câinele de toate vârstele, iar în leptospiroza *grippotyphosa*, sursa de infecţie este reprezentată de şoarecii de câmp (*Microtus arvalis*), şobolanii de apă (*Arvicola amphibus)*, şobolanii de casă şi chiar de câini. A fost izolată *Leptospira grippotyphosa* şi de la porci, bovine, vulpi, cai. Animalele menţionate şi în special rozătoarele fac nefrite cronice şi elimină prin urină leptospire timp îndelungat (Tabelul II).

Omul bolnav poate fi sursă de leptospire numai în condiţiile vieţii neigienice; *purtătorii* de leptospire pot fi animale sau oameni: *preinfecţioşi*, respectiv animale sau oameni aflaţi în perioada de incubaţie, fiind contagioşi cu 3-5 zile înaintea debutului bolii; *sănătoşi*, cei care nu prezintă simptome de boală, dar pentru un număr de zile sau săptămâni găzduiesc leptospirele şi le diseminează şi *foşti bolnavi*, în perioada de convalescenţă şi, după aceasta, sub formă de *purtători cronici*, pentru luni, ani de zile sau toată viaţa (mai ales la rozătoare).

Moduri şi căi de transmitere. *Modul direct* presupune un contact deseori ocupaţional, inclusiv domestic, cu urina, sângele sau produsele animaliere contaminate. Aici se includ şi cazurile de leptospiroză (mai ales cu *L. pomona*) intrauterină. Leptospirele pătrund prin piele sau prin mucoase. *Modul indirect* presupune transmiterea prin apă, sol, alimente, obiecte şi mâini contaminate cu urină provenită de la sursa de leptospire. *Apa* contaminată (urina, cadavre de rozătoare, adăpatul şi

scăldatul animalelor bolnave), cu un pH neutru sau alcalin, îndeosebi din „bazine improvizate" pentru scăldat, este incriminată în sezonul călduros în producerea „epidemiilor hidrice", când leptospirele pătrund prin microleziuni cutanate, prin conjunctivă, prin fosele nazale, cavitatea bucală şi prin plăgi (40). *Solul* poate fi contaminat cu dejectele rozătoarelor, îndeosebi în cazul terenurilor agricole irigate, a inundaţiilor din orezării, mine, tranşee, locuri mlăştinoase etc. Infecţia cu leptospire se poate produce şi accidental, în laboratoarele de specialitate.

Receptivitatea. Orice individ este receptiv la infecţia cu leptospire faţă de care nu posedă anticorpi la titruri protective. Copiii sunt deosebit de receptivi, dar şi expuşi riscului prin scăldare în ape contaminate, mersul desculţ, pescuitul etc. Receptivitatea „creşte" în condiţii ocupaţionale la adolescenţi şi tineri (exemplu, „boala tinerilor porcari"). Manifestarea severă a bolii este întâlnită la persoanele tarate, imunosupresate. Infecţia cu leptospire produce anticorpi specifici de tipul lizinelor, aglutininelor, anticorpilor fixatori etc. Liza specifică a leptospirelor este deosebită de cea a bacteriilor, efectuându-se în absenţa alexinei şi condiţionată de prezenţa electroliţilor în mediul apos. Anticorpii apar între a 5-a şi a 8-a zi de la îmbolnăvire, ating un maximum în săptămânile 3-4 şi se menţin la un titru scăzut ani de zile. Unele animale, cum ar fi broaştele şi peştii, au o imunitate naturală, explicată prin fenomene de fagocitoză, mai active şi mai eficace. Imunitatea după boală şi vaccin este eficientă pe termen variabil şi este strict specifică de serotip.

Factorii dinamizatori-favorizanţi ai procesului epidemic-epizootic sunt: naturali şi economico-sociali. *Factorii naturali* pot interveni prin: anotimpul călduros, primăverile şi verile ploioase, natura apei, iar pentru apele curgătoare, un rol important îl joacă debitul şi viteza de scurgere. Astfel, ploile torenţiale pot genera inundaţii care antrenează de pe sol, din canalele colectoare, de la fermele de animale diverse reziduuri, cadavre de rozătoare pe care le împrăştie pe toată suprafaţa inundată a regiunii, pe străzi, în subsolul caselor, în lacuri, râuri, în fântâni, contaminându-le cu leptospire. Astfel, apar condiţii pentru producerea unor focare epidemice de leptospiroză de origine hidrică (83). *Factorii geografici* sunt reprezentaţi de aspectul reliefului (câmpii, dealuri, munţi, ape, mlaştini) care influenţează procesul epidemiologic al leptospirozelor prin favorizarea menţinerii focalităţii naturale (70). Factorul natural în asociere cu cel economico-social determină incidenţa sezonieră în leptospiroze, vârful curbei morbidităţii generale fiind vara şi toamna (71) (Fig. 3). *Factorii economico-sociali* au un rol important în răspândirea leptospirozelor. Metodele noi în exploatarea animalelor utile omului au dus la cercetarea frecvenţei leptospirozelor. Înfiinţarea de ferme, crescătorii de animale (vite, porci, oi, cai), amplasate, în general, pe lângă apele curgătoare, favorizează transportarea reziduurilor contaminate cu leptospire de la animalele bolnave, iar îmbolnăvirile printre oameni sunt strâns legate de folosirea apei cu precădere pentru scăldat, de unde şi frecvenţa mai mare printre copiii de vârstă şcolară. Dispersia animalelor în gospodăriile ţărăneşti favorizează invazia rozătoarelor, creându-se, astfel, riscul îmbolnăvirii animalelor domestice şi al omului (75). Un rol important îl joacă nivelul educaţional al populaţiei şi sănătatea acesteia, ca şi natura consumului de alimente şi apă, igiena individuală şi colectivă, locuinţa etc. Oamenii se pot îmbolnăvi prin consum de alimente contaminate cu dejectele rozătoarelor eliminatoare de leptospire sau prin ingestia apei din fântâni care nu sunt protejate igienico-sanitar (21). Nivelul educaţional sanitar şi cultural al populaţiei reprezintă un ansamblu de cunoştinţe şi deprinderi igienico-sanitare individuale şi mai ales colective, care, acţionând tot timpul asupra verigilor procesului epidemic, îi împiedică apariţia sau îl frânează. Din observaţiile epidemiologice privind morbiditatea prin leptospiroză în România, rezultă caracterul predominant rural al îmbolnăvirilor, fiind afectate, prioritar, grupurile populaţionale care vin în contact cu animalele (41, 72).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic includ forma sporadică, endemică şi epidemică, în funcţie de populaţia receptivă expusă contactului

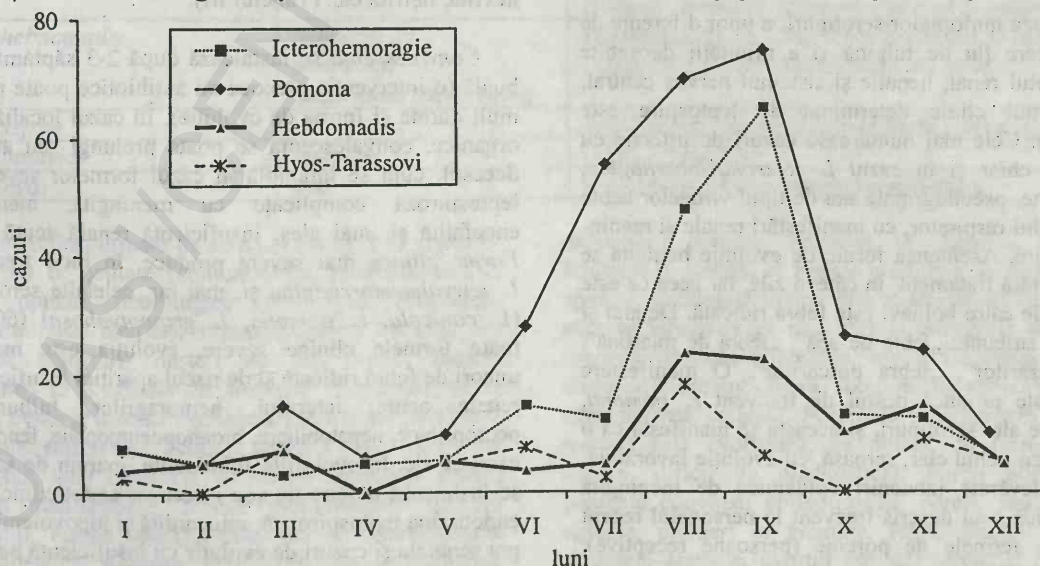


Fig. 3. *Incidenţa sezonieră a cazurilor de leptospiroză cauzate de unele serogrupuri infectante, în România (după M. Nicolescu)*

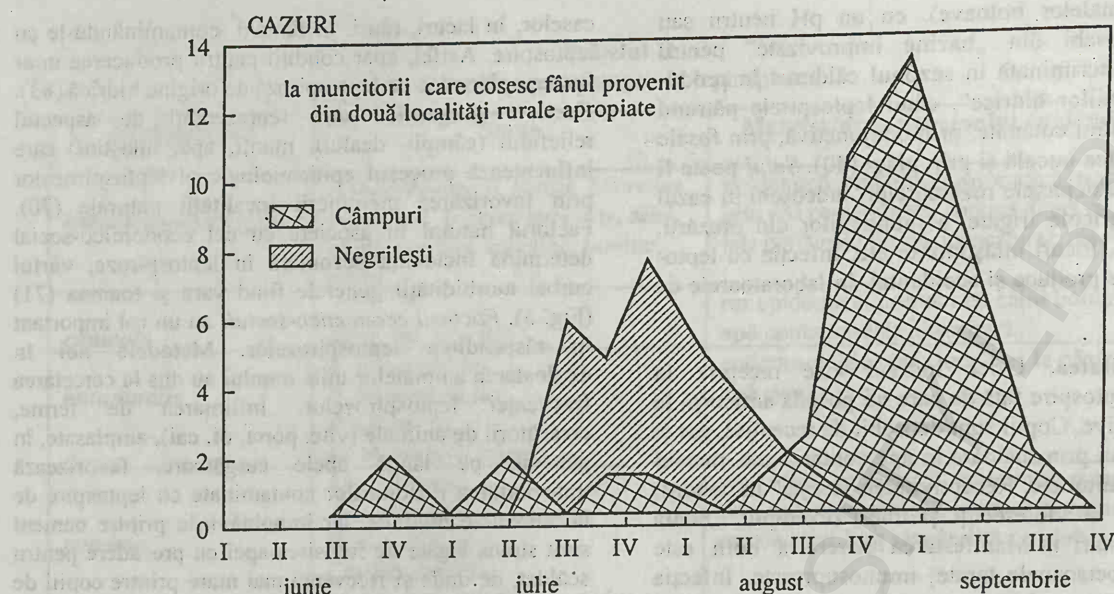


Fig. 4. *Evoluţia unei epidemii de leptospiroză cu* L. grippotyphosa
(*după Gr. Teodorovici, A. Ivan et al.*)

infectant. În lunile reci ale anului, leptospiroza se manifestă sporadic, evidenţiindu-se caracterul de boală ocupaţională, fiind înregistrată printre îngrijitori de animale, laboranţi, medici sau tehnicieni veterinari, la muncitori din abatoare etc. (80). *Forma endemică* se întâlneşte în lunile iulie şi august printre muncitorii agricoli, cosaşi, cei care lucrează în orezării sau cu ocazia scăldatului în ape contaminate (Fig. 4). *Epidemiile de leptospiroză*, mai ales cele cu transmitere hidrică, au deseori debut exploziv, interesând, cu precădere, copiii de vârstă şcolară. Îmbolnăvirile se înregistrează mai ales la sexul masculin, apar după scăldatul în apele poluate cu reziduurile provenite de la crescătoriile de animale amplasate în amonte, pe malul râurilor cu debit lent şi fundul mâlos, reziduuri care sunt antrenate în aval, cu ocazia ploilor intense ce provoacă inundaţii.

Semne clinice de recunoaştere

Din cauza multiplelor serotipuri, a unor diferenţe de virulenţă care ţin de tulpină şi a afinităţii deosebite pentru ţesutul renal, hepatic şi sistemul nervos central, polimorfismul clinic determinat de leptospire este evident (9). Cele mai numeroase cazuri de infecţie cu leptospire, chiar şi în cazul *L. icterohaemorrhagiae*, sunt benigne, pseudogripale sau de tipul virozelor acute ale aparatului respirator, cu manifestări renale şi meningiene minore. Asemenea forme de evoluţie benignă se vindecă şi fără tratament, în câteva zile, iar ceea ce este de reţinut de către bolnavi este febra ridicată. De aici şi denumirile atribuite: „febra de apă", „febra de mlaştină", „febra orezarilor", „febra porcarilor". O manifestare atipică poate produce destul de frecvent *L. pomona*, uneori şi de alte serotipuri, şi aceasta se manifestă ca o meningită cu lichid clar, seroasă, cu evoluţie favorabilă. Întrucât adevărate izbucniri epidemice de meningită leptospirotică s-au descris frecvent la personalul recent încadrat la fermele de porcine (persoane receptive), această îmbolnăvire este semnalată sub denumirea de „febra meningitică a tinerilor porcari" (76) (Fig. 5). *Incubaţia* durează 2-20 zile, cu o medie de 7-14 zile, la raportul de serotip, tulpină, doza infectantă, „poarta de intrare" (tegumentele, cu sau fără leziuni, conjunctiva, tubul digestiv), starea organismului (54). *Invazia* se produce printr-un debut brusc, cu febră, cefalee, facies congestionat, mialgii puternice (leziuni degenerative) şi stare generală alterată, congestie conjunctivală, fotofobie. Leptospirele se găsesc în sânge şi LCR. *Perioada de stare* include simptomele din invazie, la care se pot adăuga: exantemul eritematos sau chiar hemoragic, tuse, expectoraţie, bradicardie, anorexie, greaţă, vărsături, hepatomegalie, iar în formele grave (întotdeauna în leptospiroza icterohemoragică) se instalează icterul, urmare a colestazei intrahepatice, splenomegalie, redoarea cefei, agitaţie, oligurie, albuminurie şi cilindri hematici în sediment, leucopenie cu neutrofile în formele severe, viteza de sedimentare a hematiilor creşte mult, la fel fibrinogenemia. După aproximativ 7-8 zile de evoluţie, febra scade pentru a creşte din nou în cazul diferitelor localizări organice, mai ales sub formă de meningită, iar uneori encefalită, nevrită, nefrită etc. (Tabelul III).

Convalescenţa se instalează după 2-3 săptămâni de boală (o intervenţie precoce cu antibiotice poate reduce mult durata şi forma de evoluţie). În cazul localizărilor organice, convalescenţa se poate prelungi sau are loc decesul, cum se întâmplă în cazul formelor severe de leptospiroză complicate cu meningită, meningoencefalită şi, mai ales, insuficienţă renală acută (66). *Forme clinice* mai severe produce, în mod frecvent, *L. icterohaemorrhagiae* şi, mai rar, celelalte serotipuri (*L. canicola*, *L. pomona*, *L. grippotyphosa*) (60). În toate formele clinice severe, evoluţia este marcată uneori de febră ridicată şi de riscul apariţiei insuficienţei renale acute, icterului, hemoragiilor, tulburărilor neuropsihice, hepatobiliare, bronhopneumopatie, fenomene cardiace etc. În evoluţiile fulminante, extrem de severe, se instalează o stare de şoc infecţios, endotoxinic, prin endotoxina leptospirotică, miocardită şi hipovolemie. Se pot semnala şi cazuri de evoluţie cu insuficienţă hepatorenală prelungită, cu remisiune lentă, iar treptat se instalează o stare de emaciere, urmare a hipercatabolismului proteic. *Letalitatea* de 25-30% poate fi cauzată, mai ales, de insuficienţa renală acută şi starea

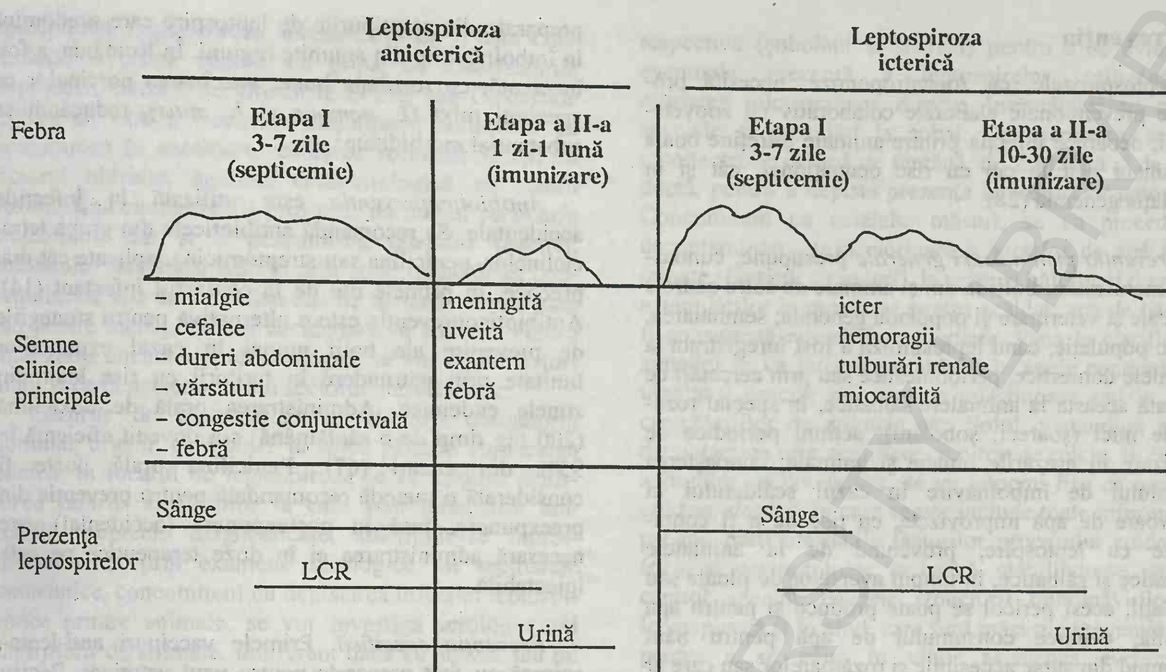


Fig. 5. *Etapele evolutive ale leptospirozei anicterice și icterice (după Feigin R.D. și Anderson D.C. cit. Farrar W.E. – 31)*

Tabelul III

Principalii reprezentanți ai genului *Leptospira* și afecțiunile pe care le determină

Grup serologic	Serotip	Denumirea bolii
icterohaemorrhagiae	*icterohaemorrhagiae*	*Leptospiroza icterohemoragică*; boala Weil
javanica	*javanica* *poi*	Leptospiroza javanica
canicola	*canicola*	*Febra canicola* (boala câinilor din Stuttgart)
ballum	*ballum*	*Leptospiroza ballum*
autumnalis	*autumnalis*	*Leptospiroza* sau febra *autumnalis de Hasamiyami*; febra de Port Bragg
australis	*australis* *Bratislava*	Febra sfeclei de zahăr; febra de câmp (Bavaria)
pomona	*pomona*	*leptospiroza pomona*; boala tinerilor porcari
grippotyphosa	*grippotyphosa*	*Leptospiroza grippotyphosa*; febrele de apă sau de câmp, de seceriș, febra culegătorilor de mazăre
hebdomadis	*hebdomadis* *mini wolfi* *medanensis saxkoebing*	Febra japoneză de 7 zile, febra de apă sau de câmp *Leptospiroza saxkoebing*; febra orezarilor
sejroe	*sejroe*	*Leptospiroza sejroe*, febra de câmp (Bavaria)
bataviae	*bataviae*	Boala orezăriilor
hyos	*hyos*	*Leptospiroza hyos*, meningita porcarilor

de șoc infecțios, urmate de comă și deces (81). *Complicațiile* pot fi: oculare (conjunctivită, paralizii, uveite, nevrită optică); neurologice (meningită, encefalită, encefalomielită, nevrite); suprainfecții cu bacterii; ale gravidiei (avorturi, nașteri de feți morți, nașteri premature) (33). *Boala la animale*. Leptospiroza la taurine, ovine și caprine evoluează sub trei forme clinice principale: supraacută, acută și cronică (13, 16). Forma supraacută, care afectează de obicei animalele tinere, prezintă manifestările clinice asemănătoare cu ale antraxului. Forma acută și subacută se caracterizează prin inapetență, scăderea secreției lactate (la animalele în lactație), prin febră, anemie, hemoglobinurie, icter, conjunctivită, prin necroze ale mucoasei bucale. Avortul și mamita sunt simptome frecvente ale leptospirozei la femelele gestante. Forma cronică determină slăbirea, ascensiuni termice, tineretul se dezvoltă încet, la femelele în lactație se reduce producția de lapte. Leptospiroza, decelabilă numai prin examene de laborator și care se înregistrează mai ales la animalele adulte din focarele enzooto-epizootice, are o frecvență ridicată. Cabalinele prezintă febră, somnolență, anorexie, apatie, conjunctivită catarală. Porcinele înregistrează o leptospiroză care evoluează, de obicei, cu forme clinice ușoare, dificil de diagnosticat. Porcii bolnavi pot prezenta convulsii epileptiforme, pareze sau paralizii, agitație, pierderi în greutate, febră, uneori icter. La scroafele gestante, avortul este des semnalat. Câinii cu leptospiroză prezintă sindromul de gastroenterită hemoragică, cu sau fără icter, sau sindromul nefritic. Se întâlnesc frecvent și infecții latente (78, 79).

Prevenția

Leptospirozele, ca zooantroponoze, necesită programe preventionale elaborate colaborativ cu zooveterinarii, deoarece infecția printre animale întreține boala la oameni atât la cei cu risc ocupațional, cât și în populația generală (28).

Prevenția prin măsuri generale presupune: cunoașterea manifestării bolii la om și animale de către cadrele medicale și veterinare și populația generală; semnalarea, pentru populație, când leptospiroza a fost înregistrată la animalele domestice, peridomestice sau prin cercetări ce constată aceasta la animalele sălbatice, în special rozătoarele mici (șoareci, șobolani); acțiuni periodice de deratizare în așezările umane și animale; cunoașterea pericolului de îmbolnăvire în cazul scăldatului în rezervoare de apă improvizate, cu risc de a fi contaminate cu leptospire, provenind de la animalele domestice și sălbatice, în timpul averselor de ploaie sau inundații; acest pericol se poate produce și pentru apa potabilă; evitarea consumului de apă pentru băut provenind din surse accesibile și rozătoarelor sau care ar putea fi contaminate cu ape uzate provenind din așezările pentru animale; clorinarea periodică a surselor de apă potabilă și pentru înot sau scăldat; instruirea persoanelor cu risc (zooveterinari, îngrijitori de animale, lucrători din laboratoare, orezării, lucrători în serviciile de salubritate, la stațiile de tratare a apelor uzate, vânători, păstori, mineri etc.) pentru a folosi mijloace de protecție individuală și pentru a consuma alimentele și apa în condiții igienice etc.; împiedicarea accesului rozătoarelor la depozitele de alimente și la sursele de apă potabilă; animalele cu leptospiroză cronică se scot definitiv din efectiv, iar cele care provin din zone contaminate vor fi carantinate; în unitățile sau gospodăriile individuale cu animale contaminate, se va asigura decontaminarea chimică periodică a grajdurilor, iar reziduurile vor fi inactivate prin metoda biotermică; sacrificarea animalelor în regiunile în care leptospiroza evoluează epizootic; se va practica sub un strict control sanitar-veterinar; nu se vor deversa în bazinele naturale de apă, fără prealabila epurare, reziduurile animaliere; se vor asigura condițiile sanitare optime sectoarelor zootehnice, în întreprinderile de prelucrare a produselor animaliere (abatoare, mezelării, măcelării etc.) și în gospodăriile individuale posesoare de animale domestice; se va practica controlul și protecția bazinelor, ștrandurilor sau râurilor, împiedicându-se accesul rozătoarelor și animalelor domestice (porcine, bovine); se vor drena apele stagnante; apa din bazinele de înot va fi periodic clorinată sau acidifiată; tuturor persoanelor, care vin în contact cu rozătoarele sau animalele domestice, bolnave sau eliminatoare de leptospire, li se vor asigura echipamente de protecție (cizme, mănuși de cauciuc, salopete, măști, ochelari etc.), iar escoriațiile cutanate vor fi tratate și protejate prin pansamente impermeabile; educația pentru sănătate, diferențiată pe categorii ocupaționale și populaționale, poate reduce cu mult riscul infecției cu leptospire.

Prevenția specială. Animalele din focarele enzootice și epizootice pot fi protejate împotriva infecțiilor leptospirotice, folosind seruri hiperimune (preparate pe cai), imunizare artificial-activă prin aplicarea de vaccinuri mono-, bi- sau trivalente. Vaccinurile trebuie preparate din serotipurile de leptospire care predomină în îmbolnăvirile din anumite regiuni. În România, a fost încercată, cu rezultate bune, vaccinarea porcinelor cu vaccinul mixt (*L. pomona* și *L. mitis*), reducându-se substanțial morbiditatea.

Antibioticoprevenția este utilizată în infecțiile accidentale. Se recomandă antibioticele din grupa tetraciclinelor, penicilina sau streptomicina, aplicate cât mai precoce, în primele ore de la contactul infectant (14). Antibioticoprevenția este o alternativă pentru strategiile de prevenire ale bolii numai în cazul expunerilor limitate prin pătrundere în teritorii cu risc înalt din zonele endemice. Administrarea orală de doxicilină (200 mg timp de o săptămână) s-a dovedit eficientă în 95% din cazuri (67). Penicilina orală poate fi considerată o metodă recomandată pentru prevenția din preexpunere, însă în postexpunere (accidental) este necesară administrarea ei în doze terapeutice pe cale injectabilă.

Prevenția specifică. Primele vaccinuri anti-leptospiroză au fost preparate pentru uzul veterinar. Pentru grupurile umane cu risc (orezari, zootehniști, veterinari, lucrători din laboratoare de profil, salubritate, sportivi acvatici ș.a.) s-au preparat mai multe tipuri de vaccin în Japonia, SUA și Europa, fără a se individualiza unul posibil a fi utilizat în toate ariile geografice (77). Numărul mare de serotipuri și tendința de a se diferenția „tulpini locale" determină o mare specificitate a vaccinurilor, nu numai de serotip, dar și de tulpină (69). *Vaccinurile cu leptospire vii atenuate*, deși mai imunogene, sunt reactogene și, în general, prezintă riscuri pentru om. De aceea, asemenea vaccinuri nu au fost incluse în vaccinoprevenția leptospirozelor umane. *Vaccinurile cu leptospire omorâte* prin tratare cu formaldehidă, mai ales când sunt preparate din „tulpini locale", conferă protecție specifică în proporție de 98%. Un asemenea vaccin se folosește, mai frecvent, pentru protecție față de leptospiroza icterohemoragică, în trei doze, a câte 1ml, injectate subcutanat la 15 zile interval, cu o revaccinare după 6 luni și o alta la fiecare 2 ani. Reacțiile adverse sunt benigne și pasagere, fiind reprezentate de tumefacție, eritem și durere la locul inoculării și, în mod excepțional, de febră generală. Contraindicațiile sunt similare cu cele cunoscute pentru alte vaccinuri cu agenți omorâți. Orientările recente au în vedere obținerea de vaccinuri pe baza lipopolizaharidelor din peretele leptospirei și prin recombinanți genetici (40).

Combaterea

Diversitatea surselor de leptospiră printre animale, varietatea serotipurilor, marea lor răspândire fac ca leptospirozele să ridice probleme complexe de prevenție și combatere care se realizează colaborativ cu zooveterinarii (29). Prima operațiune în cadrul unui focar epidemic de leptospiroză o reprezintă *ancheta epidemiologică*, care va preciza profesia celor afectați, activitatea efectuată în ultimele 20 de zile, relația dintre apariția bolii și contactul cu rozătoarele sau animalele bolnave (73). Apariția unor îmbolnăviri cu aspect pseudogripal, tifoidic, meningitic, în mediul rural, în localitățile situate pe malurile unor râuri și în sezonul călduros, mai ales după inundații, poate sugera un diagnostic de

leptospiroză. Leptospiroza anicterică poate fi uşor confundată, la prima vedere, cu gripa, cu manifestările respiratorii cauzate de virusurile ECHO sau Coxsackie („gripa de vară"). Deoarece majoritatea bolnavilor cu leptospiroză în anotimpul călduros recunosc relaţii cu factorul hidridic, ancheta epidemiologică va stabili posibilitatea contaminării prin apă, nu numai cu ocazia scăldatului, dar şi a pescuitului, tăiatului papurei, umblatului fără încălţăminte prin zone inundabile, consumului de apă de suprafaţă sau de fântână, pentru băut sau pentru menaj, căderii accidentale în apă etc. Pentru finalizarea anchetei epidemiologice se vor obţine informaţii şi de la personalul din sectorul zooveterinar.

Cazurile de leptospiroză *se declară* obligatoriu nominal, urgent, cu *izolare* la spital până la vindecarea clinică. În focarul de leptospiroză se va asigura *depistarea tuturor suspecţilor* la care s-au înregistrat boli febrile, neprecis diagnosticate, stabilindu-se morbiditatea reală prin examene serologice. În sectoarele zootehnice, concomitent cu depistarea infecţiei leptospirotice printre animale, se vor investiga serologic toţi îngrijitorii de animale, indiferent dacă au acuzat sau nu manifestări clinice. Se vor captura *rozătoare* din zona respectivă (şobolani şi şoareci) pentru a se evidenţia eventuala prezenţă a leptospirelor, utilizându-se examene microscopice directe, însămânţări pe medii speciale şi inoculări la cobai. De asemenea, se vor recolta probe de apă de fântână, de suprafaţă şi de conductă, pentru a depista prezenţa leptospirelor patogene. Concomitent cu celelalte măsuri, se va proceda la decontaminarea prin clorinare a surselor de apă incriminate (fântâni, ştranduri), la secarea bălţilor şi drenarea acumulărilor improvizate pentru scăldat; apa de băut va fi consumată numai după fierbere. Până la clarificarea situaţiei se va interzice scăldatul în apele contaminate, umblatul desculţ prin zonele mlăştinoase sau în zona crescătoriilor de animale etc. Solul contaminat se va decontamina prin acidifiere cu nitrat de calciu. În finalul acţiunilor de combatere, se va întocmi *fişa de anchetă epidemiologică*, în care se vor include toate informaţiile privind particularităţile factorilor procesului epidemiologic şi epizootologic în cauză, stabilindu-se, într-un capitol special, cauzele izbucnirii îmbolnăvirilor de leptospiroză şi în altul, care sunt măsurile preventionale, pentru a se evita în viitor asemenea evenimente epidemiologice (40).

Bibliografie

1. Abdussalam M.: Leptospirosis a global problem. În: *Leptospirosis, Leptospira and other Spirochaeta*; Nat. Symposium, Bucureşti, 25-27 sept., 1975.
2. Andreescu N.: Values, possibilities and limitations of the specific serological diagnosis in relation to the evolution of ocular complications in human leptospiroses; *Roum. Arch. Microb. Immunol.*, 1993, 52, 1, 15-24.
3. Andreescu N.: Aspecte practice actuale în utilizarea investigaţiilor bacteriologice şi serologice pentru diagnosticul leptospirozelor umane; *Bact.Virusol. Parazitol. Epidem.*, Bucureşti, 1994, 1-2, 3-5.
4. Andreescu N.: Current practical aspects of the use of bacteriological and serological studies in the diagnosis of human leptospirosis; *Bact.Virusol. Parazitol. Epidem.*, Bucureşti, 1994, 39, 1-2, 3-5.
5. Andreescu N.: Actualizări. Diagnosticul serologic al leptospirozelor umane; *Bact. Virusol. Parazitol. Epidem.*, Bucureşti, 1995, 1, 51-57.
6. Andreescu N., Filiu P.: Leptospirozele umane în România, în perioada 1985-1994; *Bact. Virusol. Parazitol. Epidem.*, Bucureşti, 1995, 2, 131-134.
7. Andreescu N.: Studiul receptivităţii la infecţia cu *L. icterohaemorrhagiae* a populaţiei din România; *Bact.•Virusol. Parazitol. Epidem.*, 1996, 41, 1-2, 29-31.
8. André-Fontaine G., Peslerbe X., Ganière J.P.: Occupational hazard of unnoticed in water ways maintenance staff; *Europ. J. Epidem.*, 1992, 8, 2, 228-232.
9. Arimitsu Y., Kmety E., Ananyina Y. *et al.*: Evaluation of the one-point microcapsule agglutation test for diagnosis of leptospirosis ; *WHO Bull*, 1994, 72, 3, 395-399.
10. Bercovici C., Straton A., Buzdugan R., Teodorovici Gr., Straton C., Rădulescu P., Ivan A., Beşleagă V., Iosub C., Buzdugan I., Drăgoi G.: Cercetări asupra leptospirozelor la om şi animale domestice pe teritoriul Moldovei în anii 1964-1967; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1968, 3, 693-696.
11. Bercovici C., Straton A., Straton C., Rădulescu P., Brebenel C.: Studium der natürlichen Leptospirenneservoir im unteren Beken des Flusses Pruth; *J. Hyg. Epidem.*, Praga, 1972, 16, 2, 303-306.
12. Bercovici C., Straton A., Straton C.: Foyers naturels primaires de leptospirose dans la Moldavie et le Delta du Danube; vol. National Simp.: *Leptospirosis, Leptospira and other Spirochaeta*, Bucureşti, 1975, 80-84.
13. Bercea I.: *Leptospirozele animalelor domestice*; Ed. Agrosilvică, Bucureşti, 1969.
14. Broom J.C., Norris T.S.: Failure of prophylactic oral penicillin to inhibit a human laboratory of leptospirosis; *Lancet*, 1957, 1, 721-722.
15. Buşilă V.T.: Contribuţii la studiul leptospirozelor; *Timişoara medicală*, 1956, 1, 7-11.
16. Cemy A., Ettlin D., Betschen K. *et al.*: Weil's disease after a rat bite; *Europ. J. Med.*, 1992, 1, 4, 315-316.
17. Corvin A., Ryan A., Bloys W. *et al.*: A waterborne outbreak of leptospirosis among United States militar personnel in Okinawa, Japan; *Int. J. Epidem.*, 1990, 19, 3, 743-749.
18. Combiescu D. *et al.*: Răspândirea leptospirozelor în România; *St. Cerc. Infram.*, Bucureşti, 1954, 5, 461-466.
19. Combiescu D., Sturdza N., Balş M. *et al.*: *Leptospirozele*; Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1957.
20. Constantinescu N., Zavate O., Stoenescu Al., Leibovici B.: Leptospiroza umană de origine porcină; *Stud. Cerc. Şt. med. Acad. Română*, Fil. Iaşi, 1956, an VII, fasc. 1, 211-214.
21. Crevel R., Speelman P., Gravekamp C., Terpstra W.J.: Leptospiroses travelers; *Cl. Infect. Dis.*, 1994, 19, 1, 132-135.
22. Cruz M.L., Andrade J., Pereira M.: Leptospirosis in children in Rio de Janeiro; *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.*, 194, 27, 1, 5-9.

23. Dai B.: Advances in research on leptospira and human leptospirosis in China; *Chin.ese Med. Sci. J.*, 1992, 7, 4, 239-243.
24. Danagawa R.: *Report of the International Leptospirosis Meeting*; Praga, 1994, 3-8 iulie.
25. Daiter A.B., Shibalov V.A., Stoianova N.A. *et al.*: Leptospira infection under the natural conditions of the envirous of Saint Petersburg; *JMEI*, Moscova, 1993, 1, 28-33.
26. Duval G., Michault A., Barantov G.: Seroepidemiological study of human leptospirosis at Reunion Island; *Revue d'Epidémiol. Santé Publ.*, 1991, 39, 2, 135-141.
27. Farrar W.E.: *Leptospira* species (Leptospirosis). În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.); Churchill-Livingstone, New York, Edinburgh, Londra, Melbourne, 1988, 1338-1341.
28. Faine S.: Guide pour la lutte contre la leptospirose; *OMS*, Geneva, 1987.
29. Faine S.: Guidelines for the control of leptospirosis; *Offset publication 67*, Geneva; şi *WHO*, 1982.
30. Faine S.: Leptospirosis. În: *Microbiology and Microbial Infections*, Hausler W.J., Susman M. (coord.), ediţia a IX-a, Arnold, Londra, 1998, 849-869.
31. Farrar W.E.: Leptospirosis; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 1-8.
32. Ferguson I.R.: Leptospirosis surveillance: 1990-1992; *CDR Reviews*, 1993, 3, 3, 47-49.
33. Friendland J.S., Warrell D.A.: The Jarisch-Heryheimer reaction in leptospirosis: possible pathogenesis and review; *Reviews Infect. Dis.*, 1991, 13, 2, 207-210.
34. Goia I., Moga A.: Consideraţiuni asupra unui caz de spirochetoză icterohemoragică; *România Med.*, 1943, 15, 249-253.
35. Goia I., Moga A., Meţianu C.: Consideraţiuni asupra unei mici epidemii de icter Weil observate la Sibiu; *Ardealul Med.*, 1946, 9-10, 436-442.
36. Goldenstein Z.A., Reznikov M.F.: Human diseases caused by leptospiral of the canicol serogrup in the Krasnodar territory; *JMEI*, Moscova, 1993, 4, 62-65.
37. Iagnov S., Buzi St.: Un caz de spirochetoză icterohemoragică; *Rev. St. Med.*, 1952, 1, 54-60.
38. Inada R. *et al.*: The etiology of infection and specific therapy of Weil's disease (Sp. *Icterohaemorrhagiae*); *J. Epidem. Med.*, 1916, 23, 377-382.
39. Ido Y. *et al.*: Rat as a carrier of Sp. *icterohaemorrhagiae*; *J. Exper. Med.*, 1917, 26, 341-345.
40. Ivan A., Azoicăi D., Grigorescu R.: *Epidemiologie generală şi specială*; Ed. Polirom, Iaşi, 1995.
41. Leluţiu G., Bîrzoi D., Nicolescu Al., Sotiriu E.: *Leptospirozele animalelor domestice*; Ed. Agrosilvică, Bucureşti, 1961.
42. Lilienbaum W., Ribeiro V., Martin E., Bispo V.: Serologic study for detecting anti-*Leptospira* antibodies in rattus norvegicus from Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil; *Rev. Latino-Amer. Microbiol.*, 1993, 35, 4, 357-380.
43. Marshall R.: International Committee on Systematic Bacteriology, Subcommittee on Toxonomy of *Leptospira*, minutes of the meeting, 13-15 sept., 1990, Osaka, Japan, *Int. S. Syst. Bacteriol.*, 1992, 42, 330-334.
44. Martone W.J., Kaufman A.F.: Leptospirosis in humans in the United States, 1974-1978; *J. Infect. Dis.*, 1979, 140, 1020-1022.
45. Morillon M., Perolat P., Morlat C.: Double *Listeria* monocytogenes and *Leptospira* infections; *Presse Méd.*, 1993, 22, 4, 176-180.
46. Nicolescu M., Moldoveanu G.: Situaţia leptospirozelor umane în România, în perioada 1967-1971; *Bact. Virusol. Parazit. Epidem.*, Bucureşti, 1974, 19, 5, 375-382.
47. Nuti M., Amaddeo D., Autorino G.L. *et al.*: Seroprevalence of antibodies to hantavirus and leptospires in selected Italian population groups; *Eur. J. Epidemiol.*, 1992, 8, 1, 98-102.
48. Obregon-Fuentes A.M., Lopez-Acosta C., Perez H.C.: Evaluation of the counter immunoelectrophoresis technique for the serologic diagnosis of leptospirosis; *Rev. Cubana Med. Trop.*, 1993, 45, 1, 67-71.
49. Onyemelukwe N.F.: A serological survey for leptospirosis in the Enugu ares of eastern Nigeria among people at occupational risk; *J. Trop. Med. Hyg.*, 1993, 96, 5, 301-305.
50. O'Neil K.M., Rickman L.S., Lazarus A.A.: Pulmonary manifestations of leptospirosis; *Rev. Infect. Dis.*, 1991, 13, 4, 705-709.
51. Prokopcakova H., Peterkova J., Petko B. *et al.*: Occurrence of *Leptospira* serovars in old foci of Leptospirosis, Slovakia; *Epid. Mikrob. Immunol.*, 1994, 43, 2, 87-89.
52. Ragnaud J.M., Morlat P., Buisson M. *et al.*: Epidemiological, clinical, biological and developmental aspects of leptospirosis: a propos of 30 cases in Aquitaine; *Rev. Med. Intern.*, 1994, 15, 7, 452-459.
53. Rocha T., Cardose E.A., Terrinha A.M.: Isolation of a new serovar of the genus *Leptonema* in the family *Leptospiraceae*; *Internat. J. Med. Microb. Virol. Parazit. Infect. Dis.*, 1993, 279, 2, 167-172.
54. Roura-Carrasco J., Pila Perez R.: A clinical study of human leptospirosis. Apropos 215 cases; *Revista Clinica Española*, 1992, 190, 8, 389-392.
55. Sasaki D.M., Pang L., Minette H.P. *et al.*: Active surveillance and risk factors for leptospirosis in Hawai; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1993, 48, 35-43.
56. Seffer M.: Genul *Leptospira*. În: *Bacteriologie medicală*, sub red. V. Bîlbîie şi N. Pozagi; Ed. Medicală, Bucureşti, 1985.
57. Stanford J.P.: Leptospirose, în *Principes de médecine interne*, T.R. Harrison (coord.), ediţia a V-a, Flammarion, Médecine-Sciences, 1992, 663-667.
58. Sturdza N.: Etiologia şi epidemiologia leptospirozelor în România; *Simpozion cu tema: Etiologia şi epidemiologia zoonozelor*; Iaşi, 31 mai-1 iunie 1963, 153-156.

59. Sturdza N., Pop A., Safiresco D.: Rezervoires de leptospires en Roumanie; *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1966, 46, 2, 251-255.
60. Sturdza N., Alamita E.: Leptospirozele şi răspândirea lor la om şi animale. În: *Probleme de patologie comparată*; Ed. Rev. Agricola, Bucureşti, 1967, 27-35.
61. Sturdza N. *et al.*: Human leptospirosis in Romania (1962-1966); *Brit. Med. J.*, 1969, 1, 228-234.
62. Straton C., Bercovici C., Straton A.: Étude du réservoir naturel de leptospires dans la zone sous-carpatique et limitrophe du Nord de la Moldavie; *Arch. Roum. Path. Exp.*; 1971, 30, 2, 273-376.
63. Straton C., Bercovici C., Straton A., Rădulescu P.: Studiul rezervorului natural de leptospire în Valea Prutului. II. Bazinul mijlociu şi superior al Prutului; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1972, 4, 977-982.
64. Straton C., Straton A., Bercovici C.: Le réservoir naturel de leptospiroses parmi les rongeurs de Moldavie et du Delta du Danube; Vol. National Symp.: *Leptospirosis, Leptospira and other Spirochaeta*, Bucureşti, 1975, 78-82.
65. Straton A., Straton C., Bercovici C.: Investigation immunosérologique concernant la leptospirose chez l'homme et certains animaux de ferme dans le Delta du Danube; Vol. National Symp.: *Leptospirosis, Leptospira and other Spirochaeta*; Bucureşti, 1975, 79-82.
66. Suarez H.M., Bustelo A.J., Perez G.L., Gorgoy G.V.: Outbreak of leptospirosis predominantly meningoencephalitic, among children in the municipality of Moran, Spanish; *Rev. Cubana Med. Trop.*, 1991, 43, 2, 136-139.
67. Takafuji E.T., Kirkpatrick J.W. *et al.*: An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis; *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310, 497-500.
68. Tappero J.W., Ashford D.A., Perkins B.A.: *Leptospira* species (Leptospirosis). În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2495-2501.
69. Tang Y.K.: A field study on the post-inoculation reaction and immunological effecte in vaccinated population immunized „zhejiang type D" leptospiral vaccine; *Chin. chinese J. Epidemiol.*, 1991, 12, 6, 335-338.
70. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C. *et al.*: Étude des cas de leptospirose dans le basin de la Tutova, Roumanie; *Arch. Roum. Path. Exp.*, 1967, 26, 3, 579-582.
71. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C., Bejenaru C., Zvorişteanu V. *et al.*: Importanţa cunoaşterii circumstanţelor epidemiologice pentru diagnosticul şi profilaxia leptospirozelor umane; *Viaţa Medicală*, Bucureşti, 1967, 17, 1209-1214.
72. Teodorovici Gr., Mardari Al., Ivan A., Năstase A., Buzdugan I., Oană C. *et al.*: Contribuţii la studiul leptospirozelor pe teritoriul Moldovei în perioada 1963-1969. În: *Lucrări ştiinţifice (II) zootehnie şi medicină veterinară*, Instit. Agronomic, Iaşi, 1970, 379-383.
73. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C., Buzdugan I., Năstase A.: Valeur de l'enquête épidémiologique dans le diagnostic d'urgence et la lutte contre les leptospiroses humaines; *Arch. Un. Méd. Balk.*, 1970, 8, 5-6, 665-669.
74. Teodorovici Gr., Buzdugan I., Vasiliu D., Straton A., Straton C., Mardari Al., Năstase V., Vasiliu A.: Étude d'un foyer de leptospirose *L. grippotyphosa* dans une zone sous-carpatique; *Arch. Roum. Path. Exp.*, 1970, 29, 4, 695-699.
75. Thomas D.R., Salmon R.L., Kench S.M. *et al.*: Zoonotic illness – determining risks and measuring effects: association between current animal exposure and a history of illness in a well characterized rural population in the UK; *J. Epidem. Comm. Helth.*, 1994, 48, 2, 151-155.
76. Tourhah A., Fontaine B.: Lymphocytic meningitis caused by *Leptospira pomona*; *Presse Méd.*, 1992, 21, 11, 536-540.
77. Torten M. *et al.*: A new leptospiral vaccine for use in man; *J. Infect. Dis.*, 1973, 128, 647-652.
78. Venkataraman K.S., Nedunchelliyan S.: Canicola fever in man; *Indian J. Publ. Hetl.*, 1991, 35, 4, 121-123.
79. Venkataraman K.S., Nedunchelliyan S.: Epidemiology of an outbreak of leptospirosis in man and dog; *Comparative Imm. Microb. Infect. Dis.*, 1992, 15, 4, 243-247.
80. Vintez J.M., Glass G.E., Flexner C.E. *et al.*: Sporadic urban leptospirosis; *Ann. Intern. Med.*, 1996, 125, 794-798.
81. Voiculescu M.Gh.: Leptospiroza. În: *Boli infecţioase*, vol. II, M.Gh. Marinescu (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 709-722.
82. Weinstein P., Cameron A.S.: Occupation – related leptospirosis in South Australia; *Med. J. Australia*, 1991, 155, 2, 132-134.
83. Wyler D.J.: Evaluation of cryptic fever in a traveler to Africa; *Current Clinical Topics Infect. Dis.*, 1992, 12, 329-347.
84. Weyant R.S., Bragg S.L., Kaufmann A.F.: *Leptospira* and *Leptonema*. În: *Manual of Clinical Microbiology*, Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A. (coord.), ediţia a VII-a, Washington D.C., American Society for Microbiology, 1999, 739-745.
85. Zuemer R.L., Ellis W.A., Bolin C.A., Montgomery J.M.: Restriction fragment length polymorphisms distinguish *Leptospira borgpeteresenii* serovar hardjo type hardjo-bovis isolate from different geographical locations; *J. Clin. Microbiol.*, 1993, 578-583.
86. *** Classification des leptospiroses; *Bull. OMS*, 1965, 32, 881-887.
87. *** Comité mixte FAO/OMS d'éxperts des zoonoses; *Troisième rapport. Sér. Rapp. Techn. OMS*, 1967, 378, 2-45.
88. *** Problèmes actuels des recherches sur la leptospirose; *Bull. OMS, Sér. Rapp. Techn.*, 1967, 380, 1-45.

89. *** Leptospiroses; *Brit. Med. J.*, 1986, 293, 1646-1652.
90. *** CDC. Leptospirosis surveillance: 1990-1992; *CDR Rev.*, 1993, 3, 3, R 47-48.
91. *** Outbreak of acute febrile illness among athletes participating in triathlons – Wisconsin and Illinois, 1998; *MMWR*, 1998, 47, 585-588.
92. *** Anuar de statistică sanitară; *MS. CCSSDM*, Bucureşti, 2000.

Febra recurentă

Amanda Rădulescu

Date generale

Febra recurentă este cauzată de *Borrelia recurrentis* şi alte specii, transmisă prin artropode şi caracterizată prin accese febrile însoţite de spirochetemie. Etiologia formei cu manifestare endemo-sporadică mediată de căpuşe este reprezentată de mai multe specii din genul *Borrelia*, iar a celei cu manifestare endemo-epidemică, transmisă prin păduchele de corp şi de cap, este reprezentată de *B. recurrentis* şi este asociată cu cataclisme sociale sau naturale, marcate de supraaglomerarea şi diseminarea păduchilor (7, 10). Boala a afectat omenirea din cele mai vechi timpuri, dar numai la mijlocul secolului al XIX-lea, Munch şi Mociutkovski au demonstrat infecţiozitatea sângelui bolnavilor, iar în 1873, Obermeier a fost cel care a observat prezenţa spirochetelor în sângele bolnavilor (5, 15). La începutul secolului XX, s-a confirmat participarea, iniţial, a păduchelui şi, ulterior, a căpuşei. Epidemii notabile s-au produs în Africa de Nord şi Centrală, Europa de Est şi Rusia, culminând cu epidemia din timpul celui de-al II-lea Război Mondial, când s-au produs, estimativ, 15 milioane de cazuri şi mai mult de 5 milioane decese, iar ultimele epidemii, de mică amploare, au survenit în Etiopia, în 1997, şi Sudan, în 1999 (1, 5, 7, 10, 15). În România au fost semnalate epidemii de febră recurentă de păduche în timpul celor două războaie mondiale, boala nemaifiind înregistrată după 1947 (15).

Agentul etiologic

Genul *Borrelia* aparţine, alături de genurile *Treponema* şi *Leptospira*, familiei *Treponemataceae*, care include toate spirochetele patogene, dintre care cele mai cunoscute sunt *Borrelia recurrentis* şi *Borrelia burgdorferi*. Spirochetele din genul *Borrelia* au o configuraţie helicoidală (cu 3-10 helixuri), cu lungimea de 5-40 µm şi 0,5 µm în diametru, posedă o membrană externă, precum şi perete celular, sunt mobile datorită fibrilelor interne şi se divid prin fisiune binară. Spirochetele patogene se cultivă dificil şi, deşi Kelly reuşeşte cultivarea tulpinilor de *Borrelia* pe medii artificiale (mediul Kelly), metoda uzuală de menţinere a microorganismului este vectorul natural, căpuşa, în care agentul infecţios poate persista până la 12 ani, iar specificitatea de căpuşă permite identificarea speciilor de *Borrelia* (5, 10, 12). În determinismul febrei recurente de căpuşă sunt implicate 15 specii de *Borrelia* dintre care cel mai frecvent identificate sunt: *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. venezuelensis*, *B. rudis*, *B. talaje*, *B. moubata*, *B. tholozani*, *B. neotropical*, *B. duttoni*, *B. crocidurae*, *B. persica*, *B. parkeri*, *B. hispanica* (denumiri derivate de la numele speciilor de căpuşe care le poartă), a căror alocare geografică şi specificitate de căpuşă aparţinând genului *Ornithodorus* este bine cunoscută actualmente (5, 12). Febra recurentă de păduche este deteminată de *B. recurrentis* şi este transmisă de *Pediculus humanus* (4, 5, 10, 12).

Diagnosticul bolii este susţinut epidemiologic şi clinic, dar necesită confirmarea spirochetemiei. Demonstrarea prezenţei spirochetelor în sângele prelevat în timpul acceselor febrile se face prin examinare în preparat nativ, la microscopul cu fond întunecat sau cu contrast de fază, cu o sensibilitate de 70% (5, 10). Identificarea directă se mai poate realiza prin utilizarea coloraţiilor anilinice Giemsa sau Wright în picătură groasă sau frotiu sangvin. În coloraţia acridin-orange şi microscopie fluorescentă, sensibilitatea diagnosticului este mai bună (7, 10, 14). Inocularea intraperitoneală la şoarece sau şobolan a sângelui prelevat în timpul acceselor febrile sau cultura pe medii artificiale speciale se mai utilizează în laboratoare, dar numai în cele specializate (7, 10). Identificarea agentului infecţios este posibilă numai în perioadele febrile ale bolii şi necesită mai multe examinări în formele transmise de căpuşe cu spirochetemie mai redusă (7, 12, 15). Vectorii pot fi disecaţi, iar hemolimfa este examinată microscopic, pentru evidenţierea spirochetelor (4, 5).

Anticorpii aglutinanţi, fixatori de complement, imobilizanţi ai spirochetelor vii sau borrelicizi, sunt detectabili în serul bolnavilor, dar testele nu se aplică decât în anumite laboratoare şi au valoare diagnostică relativ modestă din cauza variaţiei antigenice şi a răspunsului imun relativ tardiv; au importanţă însă în evaluările seroepidemiologice din zonele endemice şi pentru stabilirea diagnosticului retrospectiv, la convalescenţi (5, 13). Reacţia de aglutinare cu *Proteus* OXK sau OX19 poate fi pozitivă, cele mai mari titruri (1:80) se constată în febra recurentă de păduche (4). Datorită reacţiilor încrucişate cu alte spirochete testele serologice pentru sifilis sunt pozitive la 5-10% dintre bolnavi şi la fel cele pentru boala Lyme (10).

Ca toate spirochetele, *B. recurrentis* este prompt distrusă prin desicare sau la temperaturi ridicate şi la lumină ultravioletă, dar rezistă îngheţată la –73°C, timp de câteva luni (10, 15). Speciile de *Borrelia* sunt sensibile la tetracicline, macrolide, cloramfenicol, penicilină, iar pentru formele complicate meningian şi enecefalitic sunt utile cefalosporinele de generaţia III (cefotaxima, ceftriaxona) (5, 10).

Procesul epidemiologic

Epidemiologia febrei recurente trebuie prezentată sub cele două forme, diferite nu numai prin vectorul

transmiţător, ci şi prin caracteristicile sursei de agent patogen, prin repartiţia geografică dependentă de factori ecologici sau sociali şi prin expresia populaţională a bolii. Astfel, *febra recurentă de căpuşe* este *endemo-sporadică*, omul este contaminat accidental prin pătrunderea în nişa ecologică asigurată de rozătoare şi animale mici, iar speciile de *Borrelia* identificate sunt denumite după căpuşele-vectori care sunt specifice unui anumit areal, în timp ce *febra recurentă de păduche* este *endemo-epidemică*, afectează numai omul care devine sursă pentru semenii săi, infectând păduchii, în condiţiile precare din timpul marilor catastrofe sociale cum sunt războaiele şi foametea (5, 7, 12).

Febra recurentă de căpuşe. **Sursa de agent patogen** este reprezentată de rozătoarele sălbatice cum sunt iepurii, şobolanii, veveriţele, şoarecii, hârciogii, unele păsări – bufniţe – şi, rareori, câinii. De la aceste surse, căpuşele se infectează cu ocazia prânzului hematofag, după care spirochetele se multiplică activ invadând, în câteva ore, toate ţesuturile acestora, inclusiv glandele salivare, aparatul genital şi excretor, fără a se elimina prin fecale (12).

Transmiterea este mediată de vectorul căpuşă; infecţia umană survine când saliva şi excrementele căpuşelor se elimină în timpul prânzului hematofag, care durează 5-20 de minute. Infecţia transovariană este o modalitate importantă de perpetuare a spirochetelor, deoarece căpuşele sunt extrem de rezistente la înfometare, supravieţuind până la 15 ani fără hrană (10). Căpuşele incriminate sunt cele din genul *Ornithodoros* care preferă savanele, peşterile locuite, pădurile bogate în lemn putrezit, adăposturile de animale sau oameni unde există şi rozătoare. Migraţia căpuşelor este minimă în areal, dar rozătoarele le pot vehicula la distanţe mult mai mari. Totuşi, distribuţia geografică a căpuşelor şi a speciilor de *Borrelia* este tipică: *B. hermsii*, *rudis*, *talaje* şi *turicatae* în zonele de Vest, Sud-Vest ale SUA şi în Mexic; *B. venezuelensis* şi *B. neotropical* în America Latină; *B. duttoni*, *B. crocidurae*, *B. moubata* în Africa; *B. persica* în Orientul Mijlociu (Iran, Uzbekistan); *B. hispanica* în Spania şi Bazinul Mediteranei (10, 12, 13).

Receptivitatea la infecţie este generală, iar răspunsul imun, deşi prezent, nu împiedică spirochetemia responsabilă de recurenţa febrei. Apariţia recurenţelor este corelată cu variaţia antigenică a spirochetelor care determină noi accese febrile, iar acestea la rândul lor, prin repetiţie, favorizează reversia la varianta infectantă şi vindecarea survine cu participarea anticorpilor borrelicizi, ajunşi, în timp, la titruri eficiente (3). Boala este autolimitată de apariţia anticorpilor specifici borrelicizi, iar răspunsul imun nu pare a fi de durată, deoarece s-au descris infecţii repetate (7, 12). Gravitatea bolii se corelează cu nivelul endotoxemiei, cu activarea kininelor plasmatice, nivelul interleukinei 6,8 şi al factorului necrozant tumoral (9). Sezonalitatea de anotimp cald este estompată de rezistenţa căpuşelor la înfometare, totuşi epidemiile din anii 1970, din SUA, au survenit la copii sau adulţi în campament de vară (5, 8).

Febra recurentă de păduche. **Sursa de agent patogen** este reprezentată numai de om care poate genera epidemii notabile în condiţii sociale precare, de aglomeraţie şi foamete: războaie, tabere de refugiaţi.

Transmiterea este asigurată de păduchele de corp, *Pediculus humanus*, ectoparazit obligatoriu hematofag ce ingerează borreliile în timpul prânzului hematofag uman şi apoi asigură transmiterea prin strivirea de pielea receptivului la nivelul unor soluţii de continuitate. Receptivitatea este generală, iar vindecarea survine când anticorpii borrelicizi apar după repetate recurenţe (3, 12). Nivelul spirochetemiei este mai mare decât în forma de căpuşe, iar numărul de recurenţe este mai mic, deseori se descrie un singur episod febril. Indicele de fatalitate, calculat în timpul marilor epidemii din secolul XX, a fost de 73%, iar cel actual este de 4-40%, în prezenţa şi, respectiv, fără tratament (2, 10). Implicaţia factorul social este puternic susţinută istoric, iar repetarea condiţiilor dramatice face posibilă recrudescenţa bolii. Epidemiile survin în anotimpul rece sau umed, când şi ectoparazitismul este cel mai înalt, şi afectează mai mult bărbaţii din cauza expunerii crescute (2, 5).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic

Febra recurentă de păduche a dispărut din lumea dezvoltată, dar se menţine endemică în unele ţări africane (Etiopia şi Sudan sunt cele mai afectate), zone restrânse din Asia, Orientul Mijlociu şi America de Sud (5, 7). Deşi raportarea nu este bună, se estimează că Etiopia rămâne ţara cu cea mai mare incidenţă, 10.000 de cazuri pe an, ultimele epidemii au survenit în Burundi, în mai 1997, şi Sudan, în luna aprilie 1999 (1, 5).

Febra recurentă de căpuşe are o distribuţie universală, iar manifestările sunt sporadice şi cu un indice al fatalităţii de 2-5% (10). Boala se descrie în Africa tropicală şi de Nord, vestul continentului nord american, India, Iran, Arabia Saudită, părţi din Africa Centrală (7). S-au raportat rar cazuri la călători şi speologi, mai ales în anotimpul estival (12).

Semne clinice de recunoaştere

Incubaţia este de 7-8 zile în medie, cu limite de 4-18 zile. Debutul este acut cu febră, mialgii şi cefalee, anorexie, dureri abdominale şi tuse. Diagnosticul este dificil în primele zile ale bolii, tabloul clinic fiind nespecific. Coincident cu accesul de febră iniţial există şi o tendinţă de hipotensiune arterială, însoţită de letargie şi uneori delir. În formele severe, bonavii prezintă exantem peteşial şi semne de coagulare intravasculară diseminată, hepatosplenomegalie cu icter. Durata primului atac febril este de 5,5 zile în *febra recurentă de păduche* şi de 3 zile în *cea de căpuşe*, iar durata acceselor febrile ulterioare este similară, 2-3 zile, separate de un interval liber de 9 şi, respectiv, 7 zile. Exantemul este mai frecvent în forma de căpuşe, în timp ce hepato-splenomegalia, icterul şi afectarea respiratorie sau neurologică sunt mai frecvente în febra recurentă de păduche (5, 10). Primul episod febril se încheie în criză asociată deseori cu hipotensiune fatală care se descrie şi în timpul reacţiei Jarisch-Herxheimer, indusă de tratamentul antibiotic (reacţie endoxin-like datorată eliberării explozive a pirogenilor borreliali) şi descrisă

la 30-100% dintre pacienți (5, 9, 10). Formele de boală sunt mai severe la gravide, care au un indice de fatalitate mai mare, iar pierderea sarcinii este frecventă (11). Cele mai grave complicații sunt cele neurologice, de la paralizii de nervi periferici și cranieni până la manifestări de meningoencefalită și miocardită (6).

Prevenție și combatere

Prevenția generală a febrei recurente presupune eliminarea sau evitarea vectorilor. Odihna excursioniștilor, speologilor și a muncitorilor forestieri în cabane sau adăposturi, în care accesul rozătoarelor este probabil, sau în aer liber trebuie evitată. Habitatul variabil și extins al căpușelor din genul *Ornithodorus* face eradicarea lor imposibilă, dar insecticidele și raticidele trebuie utilizate în adăposturile animalelor, în structurile care demonstrează existența rozătoarelor și împrejurimile acestora, iar pe hainele și tegumentele persoanelor care intră în asfel de zone naturale trebuie aplicați repelenți (permethrina). Insecticidele de tipul pirethroizilor, diazinonului, propoxurului și permethrinei, aplicate sub formă pulverizată sau sub formă de pulbere, s-au dovedit utile (7, 12). Pentru prevenția febrei recurente de păduche, evitarea crizelor sociale, a foametei și aglomerărilor și asigurarea condițiilor de trai optime, cu posibilități de igienizare corporală și ale hainelor, sunt esențiale. La acestea se adaugă măsuri de igienă personală și deparazitarea indivizilor infestați cu păduchi de corp și de cap cu insecticide. Hainele parazitate trebuie spălate și tratate cu substanțe clorigene și insecticide. Bărbieritul și tunsul părului sunt necesare în infestările masive (5, 7).

Prevenția specială presupune utilizarea postexpunere – după înțepături de insectă – a tetraciclinei în doză unică, per oral, 500 mg. Pentru gravide și copii este la fel de satisfăcătoare administrarea de eritromicină, per oral, 500 mg, respectiv, 30 mg/kg. Administrarea de tetraciclină la contacții bolnavilor cu febră recurentă este rareori considerată oportună, fiind preferată deparazitarea (7, 10). **Prevenție specifică** prin vaccinare nu există.

Controlul bolii presupune efectuarea anchetei epidemiologice, depistarea și internarea obligatorie, cu raportarea cazului. Tratamentul febrei recurente se face cu tetraciclină, cloramfenicol, penicilină sau eritromicină. În forma de căpușe, care este marcată de mai multe recurențe, se administrează doxiciclină 100 mg pe zi, per oral, timp de 5-10 zile. În forma de păduche, o singură doză orală de tetraciclină 500 mg este suficientă. Copiii și gravidele pot beneficia de tratament cu eritromicină 500 mg *per os*, în doză unică. În formele severe, antibioticele amintite se pot administra sub formă injectabilă (5, 10, 12). În mod obișnuit, după administrarea antibioticului starea bolnavului se înrăutățește din cauza apariției fenomenului Jarisch-Herxheimer, ceea ce obligă la supraveghere medicală pe durata a 2-3 ore. Reacția nu poate fi evitată prin administrarea de cortizon, ci numai prin administrarea de anticorpi față de factorul necrozant tumoral (9). Pacienții se izolează în spital, iar hainele, contacții lor și la fel mediul înconjurător proxim acestora trebuie deparazitate pentru a asigura distrugerea căpușelor. În febra recurentă de căpușe este utilă administrarea repetată de acaricide, în zonele considerate afectate, pe durata sezonului estival (7). Concomitent se caută sursele de origine animală (în forma de căpușe) sau se deparazitează întreaga comunitate infestată (forma de păduchi), utilizând insecticide cu efect rezidual cum este permethrina 1% (praf sau sub formă vaporizată), iar pentru arealul proxim acestora se fac pulverizări cu permethrină 0,003-0,3 kg/ha. Deși nu mai este boală carantinabilă, febra recurentă rămâne sub supravegherea OMS (1, 7, 15).

Bibliografie

1. *** Outbreak news. Relapsing fever in Southern Sudan; WER; *WHO Publication*, 1999, 74, 128-133.
2. Ahmad M.A.M., Abdel Wahab S.M., Abdel Malik M.D. *et al.*: Louse-borne relapsing fever in Sudan. A historical review and a clinicopathological study; *Trop. Geogr. Med.*, 1980, 32, 106-110.
3. Barbour A.G.: Antigenic variation of a relapsing fever *Borrelia* species; *Ann. Rev. Microbiol.*, 1990, 44, 155-171.
4. Burgdorfer W.: The diagnosis of relapsing fever. În: *The Biology of parasitic spirochete*, Johnson R.C. (coord.), Academic Press, New York, 1976, 225-232.
5. Butler T.: Relapsing fever. În: *Infectious Diseases*, Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (coord.), ediția a II-a, WB Saunders Company, 1999, 1587-1589.
6. Cadavid D., Barbour A.G.: Neuroborreliosis during relapsing fever. Review of the clinical manifestations, pathology and treatment of infections in human and experimental animals; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 151-159.
7. Chin J.: Relapsing fever. În: *Control of communicable diseases – Manual*; Chin J. (coord.), ediția a XVII-a, American Public Health Association, 2000, 421-424.
8. Dworkin M.S., Anderson D.E., Schwan T.G. *et al.*: Tick-borne relapsing fever in the northwestern United States and southwestern Canada; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 122-126.
9. Fekade D., Knox K., Hussein K. *et al.*: Prevention of Jarisch-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor α; *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 311-315.
10. Johnson W.D., Golightly L.M.: *Borrelia* species – Relapsing fever. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.M., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2502-2504.
11. Jongen V.H.W.M., van Roosmalen J., Tiems J. *et al.*: Tick-borne relapsing fever and pregnancy-outcome in rural Tanzania; *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1997, 76, 834-838.
12. Parry E.H.O., Warrell D.A.: Relapsing fever. În: *Infectious diseases*, Armstrong D.A., Cohen J. (coord.), 1999, Mosby: secț. 2, cap. 34, 1-3.
13. Rawlings J.A.: An overview of tick-borne relapsing fever with emphasis on outbreaks in Texas; *Tex. Med.*, 1995, 91, 56-60.

14. Sciotto C.G., Lauer B.A., White W.L. *et al.*: Detection of *Borrelia* in acridine orange-stained blood smears by fluorescence microscopy; *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1983, 107, 384-386.
15. Voiculescu M.G.: Febra recurentă. În: *Boli infecţioase*, vol. II., Voiculescu M.G. (coord.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 702-708.

Febra muşcăturii de şobolan

Amanda Rădulescu

Date generale

În realitate există două zooantroponoze, entităţi morbide cauzate de agenţi patogeni care se pot transmite accidental omului, prin muşcătura şobolanului, dar şi a altor rozătoare (17, 24, 37, 41, 42, 43). Febra muşcăturii de şobolan (FMŞ) a fost semnalată în India şi Japonia, cu peste 2000 de ani în urmă, fiind denumită boala Sodoku, de către Mivaka (în japoneză: *So* = şobolan, *doku* = otravă). În SUA, Carter a descris, pentru prima dată, FMŞ, în 1839, pentru ca agentul etiologic să fie izolat în 1916. În anii următori s-a stabilit că FMŞ poate fi cauzată de doi agenţi cu o circulaţie geografică diferită. Astfel, *Strepthrix muris* şi *Haverhillia multiformis*, care, după 1926, au fost identificate ca fiind *Streptobacillus moniliformis*, au fost descrise de Schottmüller, încă din 1914, şi au predominanţă în America de Nord şi Europa. *Spirocheta morus muris* sau *Sporozoa muris*, cu denumirea recunoscută după 1924 de *Spirillum minus*, a fost izolată, îndeosebi, în Asia. Deci, urmare a unor diferenţieri etiologice, epidemiologice şi clinice, se consideră că FMŞ are două variante: cea cauzată de *Spirillum minus* şi denumită febra Sodoku şi cea având ca agent etiologic *Streptobacillus moniliformis* (1, 5, 8, 19, 30, 31, 37, 42, 43, 44). În România, Danielopolu a descris primul caz de FMŞ, în 1918, urmat de Levaditti şi apoi, în 1949, un altul studiat de Voiculescu, Ştefan *et al.* (9, 19, 37, 42).

Agentul etiologic

Streptobacillus moniliformis este un bacil, uneori cocobacil, Gram negativ, necapsulat, care nu sporulează, este imobil, prezintă filamente, cultivă pe medii cu geloză-ascită sau geloză-ser şi are drept gazdă comună orofaringele şobolanilor şi al altor rozătoare mici, inclusiv de laborator. Deşi, în general, *S. moniliformis* este sensibil la penicilină, s-au descris şi variante rezistente. *Spirillum minus* este un spiril scurt şi gros, Gram negativ, cu flagel la extremităţi, ceea ce îi conferă mobilitate, nu poate fi cultivat pe medii artificiale, dar infecţia poate fi reprodusă în laborator, pe şobolan, cobai sau şoarece. Cei doi agenţi patogeni sunt rezistenţi în mediul ambiental, dar pot fi distruşi prin agenţi termici sau decontaminanţi chimici, în concentraţii uzuale (4, 15, 16, 27, 30, 34, 43).

Procesul epidemiologic

În ambele entităţi infecţioase, procesul epidemiologic are multe elemente comune. În afara predominanţei geografice, streptobaciloza, în America de Nord şi Europa, iar spiriloza, în Asia, „poarta de intrare" a agentului patogen este muşcătura, zgârietura şi ingestia pentru *Streptobacillus moniliformis* şi numai muşcătura rozătorului, pentru *Spirillum minus* (38, 39, 42, 45).

Sursa de agent patogen este reprezentată de rozătoarele mici, inclusiv cele de laborator, care sunt purtătoare nazofaringiene în proporţie de până la 100% pentru *S. moniliformis* şi 25-30% pentru *S. minus*. Între rozătoare se produc, periodic, epizootii de infecţii cu *S. moniliformis*, incluzând poliartrite, septicemii, pneumonii, otite medii şi nivel ridicat al avorturilor. În asemenea situaţii, *animalele bolnave* devin surse cu mare risc pentru cercetători şi personalul de laborator. Produsele patologice pot fi reprezentate de toate secreţiile, excreţiile şi cadavrele animalelor-sursă. În anumite situaţii, alături de şobolani, şoareci sau cobai pot fi surse de *S. moniliformis* pentru oameni veveriţa, carnivore care consumă rozătoare, cum ar fi pisica, câinele, porcul, dihorul, nevăstuica ş.a. (1, 2, 9, 14, 20, 22, 26, 29, 40, 46).

Modurile şi căile de transmitere. În ambele tipuri de infecţie, *modul direct* este dominant, deoarece *muşcătura* animalului-sursă favorizează transferul agentului patogen în plaga muşcată sau zgâriată a animalelor sau a omului care nu este sursă pentru om. În cazul streptobacilozei, intervine şi *modul indirect*, semnalat în cazul unei epidemii de FMŞ care a evoluat în localitatea Haverhill, Massachusetts, SUA, în anul 1926, iar situaţii asemănătoare au fost descrise în deceniile următoare, fiind implicate: laptele, apa, carnea, contaminate cu dejectele rozătoarelor purtătoare sau bolnave (13, 15, 19, 20, 22, 25, 28).

Receptivitatea este generală, dar adulţii sunt mai frecvent afectaţi din cauza implicării acestora în ocupaţii cu risc. În cazul invaziilor şobolanilor şi şoarecilor în locuinţele omului, riscul de infecţie devine comun, indiferent de vârstă, sex sau ocupaţie. După infecţie, anticorpii neutralizanţi apar la 7-10 zile, titrul acestora poate creşte foarte mult după care scade treptat, în aşa fel încât, după 5-6 luni, valorile sunt foarte reduse şi la acest nivel pot persista 2-7 ani de zile (6, 11, 18, 35, 43).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic sunt dominate de *sporadicitate*, cu posibilitatea unor *izbucniri epidemice* printre personalul crescătoriilor sau laboratoarelor în care se folosesc rozătoarele ca animale de experienţă. Epidemiile prin consum de lapte, carne sau apă contaminată pot fi semnalate în cazul în care intervine *Streptobacillus moniliformis* (10, 15, 19, 20, 21, 25, 28, 47).

Semne clinice de recunoaştere

Streptobaciloza are o *incubaţie* cu durată medie de 10 zile, cu variaţii de la 1 la 22 zile. *Invazia* se caracterizează printr-un debut brusc, cu febră, frisoane, cefalee, vărsături, artralgii intense şi migratorii şi mialgii. În *perioada de stare* se adaugă limfadenopatiile, care nu sunt prea evidente, exantemul nepruriginios, maculopapular, peteşial şi uneori pustular, situat pe palme, tălpi şi extremităţi. Exantemul poate deveni purpuric, confluent şi urmat de descuamare. Poliartrita este asimetrică şi prezentă la majoritatea bolnavilor. În cazul streptobacilozei produse prin ingestie, vărsăturile sunt intense şi cei mai mulţi dintre bolnavi prezintă faringită. *Convalescenţa*, în cazurile netratate cu antibiotice, se instalează după 3-5 zile de evoluţie, cu riscul unor recăderi, iar artritele pot persista mai multe luni de zile. Un tratament instituit precoce asigură o evoluţie favorabilă şi de scurtă durată, cu un singur acces febril. În caz contrar, sunt posibile complicaţii variate, uneori severe, cum ar fi septicemia, pericardita şi endocardita, iar letalitatea poate fi de 10-15% (2, 3, 7, 12, 20, 21, 22, 27, 32, 33, 36). *Incubaţia* în spirobaciloză este de 5-28 zile, în aşa fel încât bolnavul nu mai face relaţie cu o muşcătură produsă de rozătoare care, în plus, se poate petrece în timpul somnului. *Invazia* are un debut brusc, cu febră, frisoane, cefalee, mialgii, alterarea stării generale şi limfadenopatie, iar la nivelul plăgii muşcate apare un edem dur, dureros, congestiv care apoi ulcerează. În *perioada de stare*, care se poate prelungi săptămâni şi luni de zile, boala evoluează cu 6-20 accese febrile, cu durată variată de 1-7 zile, fiecare fiind urmat de transpiraţii profuze. În timpul acceselor apare un exantem maculopapulos, roşu-violaceu, uneori urticarian, cu distribuţie variată pe trunchi şi membre, iar mialgiile pot fi intense. Deşi, spre deosebire de streptobaciloză, artropatiile sunt puţin frecvente, în timpul acceselor febrile, acestea pot să apară. Instituind un tratament precoce, cu antibiotice, boala evoluează spre vindecare în câteva zile. În absenţa tratamentului, evoluţia este prelungită, cu riscul apariţiei hepatosplenomegaliei, pleureziei, miocarditei, nefritei şi endocarditei, care este foarte severă la persoanele cu afecţiuni valvulare în antecedente, iar letalitatea poate ajunge la 10% (4, 8, 9, 11, 15, 23, 37, 39, 42).

Prevenţia

Prevenţia generală se poate realiza prin măsuri comune educaţionale şi socioeconomice care, în cooperare cu populaţia, asigură evitarea prezenţei şobolanilor şi a altor rozătoare sau animale şi păsări cu risc de a transmite omului agenţii etiologici ai FMŞ. De asemenea, se va asigura protecţia apei, alimentelor şi mâinilor. Igienizarea şi salubrizarea, alături de acţiunile de deratizare, realizate periodic, constituie mijloace cu eficienţă ridicată pentru prevenţia FMŞ (38, 42, 43, 46). *Prevenţia specială* se adresează unor persoane cu risc ocupaţional (lucrătorii din anumite laboratoare unde se manipulează animale de experienţă sau personalul biobazelor şi al serviciilor pentru colectarea şi îndepărtarea reziduurilor menajere) sau celor care în mod accidental au fost muşcate de rozătoare. În aceste cazuri se vor administra, precoce, penicilină sau tetraciclină. *Prevenţia specifică.* Deşi s-au efectuat cercetări pentru realizarea unor preparate vaccinale, acestea nu au depăşit stadiul de „vaccinuri candidate".

Bibliografie

1. Anderson L.C., Leary S.C., Maning P.J.: Rat-bite fever in animal research laboratory personnel; *Lab. Anim. Sci.*, 1983, 33, 292-294.
2. Anderson D., Marrie T.J.: Septic artheritis due to *Streptobacillus moniliformis*; *Arthritis Rheum.*, 1987, 30, 229-231.
3. Azimi P.: Pets can be dangerous; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1990, 9, 670-672.
4. Baron E.J., Weissfeld A.S., Fuselir P.A. *et al.*: Classification and identification of bacteria. În: *Manual of Clinical Microbiology*; Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A. *et al.* (coord.), ediţia a VI-a, Amier. Soc. Microbiol., Washington D.C., 1995, 249-264.
5. Blake F.C.: Etiology of rat-bite fever; *J. Exp. Med.*, 1916, 23, 39-43.
6. Boot R., Bakker R.H., Thuis H. *et al.*: An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for monitoring rodent colonies for *Streptobacillus moniliformis* antibodies; *Lab. Anim.*, 1993, 27, 350-357.
7. Carbeck R.B., Murphy J.F., Britt E.M.: Streptobacillary rat-bite fever with massive pericardial effusion; *JAMA*, 1967, 201, 703-705.
8. Cole J.S., Stoll R.W., Bulger R.J.: Rat-bite fever: report of three cases; *Ann. Intern. Med.*, 1969, 71, 979-981.
9. Combiescu D. *et al.*: Prezenţa agentului patogen al Sodokului (*Spirillus minus*) la şobolanii din Bucureşti; *Anal. Acad. De Şt. Med.*, Bucureşti, 1950, 2, 1-7.
10. Cunningham B.B., Paller A.S., Katz B.Z.: Rat-bite fever in a pet lover; *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 38, 330-332.
11. Dow G.R., Rankin R.J., Saunders B.W.: Rat-bite fever; *N.Z. Med. J.*, 1992, 105, 133-136.
12. Faro S., Walker C., Pierson R.L.: Amnionitis with intact amniotic membranes involving *Streptobacillus moniliformis* ; *Obstet. Gynecol.*, 1980, 55S; 9 S-11S.
13. Fordham J.N., McKay-Ferguson E., Davies A., Blyth T.: Rat-bite fever without the bite; *Ann. Rheum. Dis.*, 1992, 51, 411-413.
14. Glanstonbury J.R., Morton J.G., Mathews L.M.: *Streptobacillus moniliformis* infection in Swiss white mice; *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1996, 8, 202-209.
15. Gunning J.J.: Rat-bite fevers. În: *Tropical Medicine*; Hunter G.W., Swartz-Welder J.C., Clyde D.E. (coord.), ediţia a V-a, W.B. Saunders, Philadelphia, 1976, 246-248.
16. Holmes B., Pickett M.J., Hollis D.G.: Unusual gram-negative bacteria. În: *Manual of clinical Microbiology*; Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A. *et al.* (coord.), ediţia a VI-a, Washington D.C., American Soc.d Microb., 1995, 499-509.
17. Kirchner B.K., Lake S.G., Wightman S.R.: Isolation of *Streptobacillus moniliformis* from a guinea pig with granulomatous pneumona; *Lab. Anim. Sci.*, 1992, 42, 519-521.

18. Konstantopoulos K., Skarpas P., Hitjazis F. *et al.*: Rat-bite fever in a Greek child; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1992, 24, 531-533.
19. Levaditti C., Nicolau S., Pineloux P.: Sur le rôle étiologique de *Streptobacillus moniliformis* dans l'érythème polymorphe aigu septicémique; *C.R. Acad. Sci.*, 1925, 180, 1188-1194.
20. McEvoy M.B., Noah N.D., Pilsworth R.: Outbreak of fever caused by *Streptobacillus moniliformis*; *Lancet*, 1987, 2, 1361-1363.
21. McCormick R. *et al.*: Endocarditis due to *Str. moniliformis*; *JAMA*, 1967, 200, 77-82.
22. McHugh T.P., Bartlett R.L., Raymond J.L.: Rat-bite fever: report of a fatal case; *Ann. Emerg. Med.*, 1985, 14, 1116-1118.
23. McIntosh C.S., Vickers P.J., Isaacs A.J.: *Spirillum endocarditis*; *Postgrad. Med. J.*, 1975, 51, 645-648.
24. Mezincescu D.: Sur une spirillose du rat; *C.R. Soc. Biol.*, Paris, 1909, 66, 58-64.
25. Parker F., Hudson N.P.: The etiology of Haverhill fever (erythema arthriticum epidemicum); *Am. J. Pathol.*, 1926, 2, 357-379.
26. Peel M.M.: Dog – associated bacterial infections in humans: isolates submitted to an Australian reference laboratory, 1981-1992; *Pathology*, 1993, 25, 379-384.
27. Pins M.R., Holden J.M., Yang J.M. *et al.*: Isolation of presumptive *Streptobacillus moniliformis* from abcesses associated with the female genital tract; *Clin. Inf. Dis.*, 1996, 22, 471-476.
28. Place E.H., Sutton L.E.: Infection with *Streptobacillus moniliformis*; *Arch. Intern. Med.*, 1934, 5, 659-662.
29. Raffin B.J., Freemark M.: Streptobacillary rat-bite fever: a pediatric problem; *Pediatrics*, 1979, 64, 214-217.
30. Robertson A.: Causal organism of rat-bite fever in man; *Ann. Trop. Med.*, 1924, 18, 157-162.
31. Roughgarden J.W.: Antimicrobial therapy of rat-bite fever; *Arch. Intern. Med.*, 1965, 116, 39-54.
32. Rumley R.L., Patrone N.A., White L.: Rat-bite fever as a cause of septic arthritis: a diagnostic dilemma; *Ann. Rheum. Dis.*, 1987, 46, 793-795.
33. Rupp M.E.: *Streptobacillus moniliformis* endocarditis: case report and review; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 764-772.
34. Rygg M., Brunn C.F.: Rat-bite fever *(Streptobacillus moniliformis)* with septicemia in a child; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1992, 24, 535-540.
35. Sens M.A., Brown E.W., Wilson L.R. *et al.*: Fatal *Streptobacillus moniliformis* infection in a two month old infant; *Am. J. Clin. Pathol.*, 1989, 612-616.
36. Simon M.W., Wilson D.: *Streptobacillus moniliformis* endocarditis: a case report; *Clin. Pediatr.*, 1986, 28, 110-112.
37. Ştefan C.: *Contribuţii la studiul sodokului la noi în ţară*; Teză de doctorat, IMF, Bucureşti, 1949.
38. Strangeways W.I.: Rats as carriers of *Streptobacillus moniliformis*; *J. Pathol.*, 1933, 37, 45-51.
39. Taher L.H., Feigin R.D.: Spirochetal infections; *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1979, 26, 410-412.
40. Taylor A.F., Stephenson T.G., Giese H.A. *et al.*: Rat-bite fever in a college student – California; *MMWR*, 1984, 33, 318-320.
41. Taylor J.D., Stephens C.P., Duncan R.G., Singleton G.R.: Polyarthritis in wild mice (*Mus musculus*) caused by *Streptobacillus moniliformis*; *Aust. Vet. J.*, 1994, 71, 143-145.
42. Voiculescu Gh.M.: Febra muşcăturii de şobolan. În: *Boli infecţioase*, vol. 2, sub red.: Gh.M. Voiculescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 787-790.
43. Washburn R.G.: *Streptobacillus moniliformis* and *Spirillum minus* (Rat-Bite Fever). În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2422-2424; 2518-2519.
44. Wilcox W.: Violent symptoms from bite of rat; *Am. J. Med. Sci.*, 1839, 26, 245-249.
45. Wullenweber M., Jonas C., Kunstyr I.: *Streptobacillus moniliformis* isolated from otitis media of conventionally kept laboratory rats; *J. Exp. Anim. Sci.*, 1992, 35, 49-57.
46. Wullenweber M.: *Streptobacillus moniliformis* – a zoonotic pathogen; *Lab. Anim.*, 1995, 29, 1-15.
47. *** Rat-bite fever – New Mexico, 1996; *MMWR*, 1998, 47, 89-91.

Capitolul XVII

Boli determinate de protozoare

Mariana Luca

Malaria

Date generale

Malaria este o boală parazitară tropicală cauzată de protozoare sangvine din genul *Plasmodium,* transmisă prin înțepătura țânțarului (*Anopheles* femel). Este o boală foarte veche; omul preistoric se pare că a suferit de malarie, considerându-se a fi originară din Africa, însoțind migrațiile umane pe țărmurile Mării Mediterane, India și Asia de Sud-Est. Malaria este menționată în scrierile lui Hipocrat și Celsius, fiind considerată ca o boală miasmatică, cauzată de emanațiile pestilențiale degajate din mlaștini, unde își au ciclul evolutiv țânțarii, de aici îi vine și numele de „malarie" (male = rău; air = aer). Francezii o numesc „paludism" de la denumirea latină a bălților (*palus-paludis*). În anul 1880, Alphonse Laveran descoperă parazitul malariei, iar transmiterea acestuia prin țânțarii din genul *Anopheles* a fost suspectată de Ross (premiul Nobel, 1904) și confirmată de Grassi, în 1898. Ulterior, Marchiafava, Celli și Greg disting trei specii parazite la om: *Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum* și *Plasmodium malariae*. A patra specie, *Plasmodium ovale*, a fost izolată în anul 1922, de către Stephens. Malaria este cea mai importantă boală parazitară din lume, interesând 103 țări, afectând peste un miliard de oameni și cauzând între 1 și 3 milioane de decese, în fiecare an. Malaria a fost eradicată din America de Nord, Europa și Rusia, însă, cu toate eforturile enorme depuse, a revenit în multe zone tropicale. Malaria constituie astăzi o problemă importantă de sănătate populațională, prin morbiditate, mortalitate, problemele legate de rezistența paraziților la medicamente și a vectorilor la insecticide. Recent, s-au înregistrat, atât în zonele din estul și sudul SUA, cât și în Europa, cazuri autohtone, după cele de import, indicând pericolul continuu pentru țările neendemice. Malaria este o povară grea pentru populația tropicală, o amenințare pentru țările neendemice și un pericol pentru călători. În România, altă dată intens impaludată, începând cu anul 1961, malaria a fost eradicată, raportându-se cazuri sporadice de malarie de import la persoane care se contaminează în zonele endemice.

Agentul etiologic

Genul *Plasmodium* cuprinde patru specii patogene pentru om: *P. falciparum, P. vivax, P. ovale* și *P. malariae. P. vivax* este cea mai răspândită specie atât în zonele tropicale, cât și în cele temperate; *P. falciparum*, în zonele tropicale și subtropicale, determină forme grave, cu evoluție rapid mortală la persoanele neimune, prin invazia hematiilor de orice vârstă și rezistență la medicamentele antipaludice uzuale. Plasmodiile evoluează succesiv, în două gazde: *gazda intermediară*, care este omul, la care se desfășoară reproducerea asexuată sau schizogonică, și cea *definitivă,* țânțarul *Anopheles* femel, la care are loc reproducerea sexuată sau schizogonică. La om, ciclul asexuat sau schizogonic are două stadii, primul, cel *schizogonic exo-eritrocitar* primar și, eventual, secundar și stadiul *schizogonic, eritrocitar*.

Stadiul schizogonic exo-eritrocitar. Țânțarul *Anopheles* femel inoculează la om, în cursul prânzului sangvin, *sporozoiții*, forme infectante aflate în glandele salivare. După un scurt pasaj sangvin (30 de minute), ajung în ficat și pătrund în hepatocite. După maturare, nucleolele lor se divid activ, rezultând o masă multinucleată numită *schizont* tisular. Celula se rupe și eliberează *merozoiții*. Acest stadiu primar este fără expresie clinică și are o durată medie de 6 zile; poate ajunge la mai multe luni sau ani la unele specii (*P. vivax* și *P. ovale*). La om, toți merozoiții trec în circulația sangvină, cu o durată de viață de un an. La *P. vivax* și *P. ovale*, un număr de paraziți hipnozoiți pot rămâne dorminzi în ficat (luni sau chiar ani). Ei pot deveni activi după 6-11 luni, intră în diviziune, generând schizonți tisulari, inițiind stadiul secundar, trec în sânge, determinând recăderi. *P. falciparum* nu produce hipnozoiți și nu dă recăderi. *P. vivax* și *P. ovale* produc hipnozoiți și, astfel, pot cauza recăderi la 6-11 luni după infecția inițială. *P. malariae* poate persista în sânge, la niveluri joase, peste 30 de ani, dar nu produce hipnozoiți și deci recăderi.

Stadiul schizogonic eritrocitar. Merozoiții eliberați în ficat ajung în curentul circulator, invadează eritrocitele și parcurg următoarele stadii de evoluție: inel, amoebă, schizont. Schizontul matur lizează eritrocitele gazdei, eliberând o nouă generație de merozoiți ce invadează noi eritrocite. Durata ciclului eritrocitar variază în funcție de specie: 48 de ore la *P. falciparum, P. vivax, P. ovale*, de unde ritmul acceselor febrile: febră terță pentru *P. falciparum, P.vivax* și *P. ovale* și febră quartă, pentru *P. malariae*. Multiplicarea are loc în sângele periferic la speciile *P. vivax, P. ovale* și *P. malariae*, însă la *P. falciparum* se desfășoară în capilarele

viscerale. Dezvoltarea unui număr mare de paraziţi în capilarele cerebrale sau ale altor organe (plămân, rinichi) determină apariţia unor forme grave de malarie. După mai multe cicluri schizogonice apar, în eritrocite, forme cu potenţial sexuat, gametociţii (femel şi mascul), care se vor dezvolta ulterior la ţânţari.

Ciclul sexuat sau **sporogonic** are loc în corpul ţânţarului. În cursul prânzului sangvin de la un om bolnav, ţânţarul absoarbe gametociţii, care vor evolua, transformându-se în gameţi. În stomacul ţânţarului, gametul mascul haploid fertilizează gametul femel, rezultând un zigot diploid care se transformă în ookinet şi se implantează în peretele stomacului, devenind oochist. În interiorul oochistului se formează, prin diviziune reducţională meiotică, *sporozoiţi* haploizi care migrează în glandele salivare şi reprezintă elementele infectante.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată, exclusiv, de omul bolnav cu malarie acută sau cronică, purtător de gametociţi. În primele zile de boală, omul nu reprezintă o sursă de agent patogen, fiindcă gametociţii apar în sângele circulant mai târziu, după câteva cicluri schizogonice. În zonele endemice sunt posibile infecţii concomitente cu două sau trei specii de *Plasmodium*, purtătorii respectivi constituind surse de agenţi patogeni micşti. Existenţa unor surse simiene de plasmodii nu are importanţă epidemiologică. Totuşi, există un consens unanim asupra necesităţii unei atente supravegheri în zone în care paludismul a dispărut, dar infecţia persistă la primate.

Modurile şi căile de transmitere. Malaria se transmite prin intermediul ţânţarului femel din genul *Anopheles*, care injectează în tegumente sporozoiţi. Ţânţarii sunt sursa şi calea de transmitere a plasmodiilor umane, deoarece: sunt receptivi la infecţia cu specii umane; înţeapă, predilect şi repetat, oamenii, şi nu animalele, pentru prânzul sangvin; se găsesc, în număr adecvat, lângă locuinţele oamenilor; trăiesc destul ca să permită evoluţia paraziţilor (ciclul sporogonic) până la stadiul de sporozoiţi în stomacul lor. Transmiterea se poate realiza uneori prin transfuzia de sânge sau prin ace şi seringi contaminate cu sânge care conţine merozoiţi. *Transmiterea congenitală* este posibilă, deoarece formele eritrocitare asexuate pot trece de la mamă la făt, prin placenta cu leziuni. Malaria congenitală survine, mai frecvent, la mamele neimunizate decât la cele imunizate, ca urmare a trecerii prin boală, cu parazitemie intensă. Această condiţie este rar întâlnită în zonele endemice.

Receptivitatea populaţiei faţă de cele patru specii de plasmodii, care determină malaria umană, este aproape generală, cu excepţia populaţiei de culoare din Africa sau descendenţii lor americani, care posedă o rezistenţă naturală faţă de infecţia cu *P. vivax*. Receptivitatea este egală pentru ambele sexe şi pentru toate grupurile de vârstă. În zonele endemice, aceasta scade o dată cu vârsta, ca urmare a stării de imunitate conferite de infecţiile contractate anterior. Imunitatea câştigată în malarie este mediată umoral şi celular. Imunitatea câştigată conferă protecţie faţă de boală, dar nu împiedică constituirea stării de purtător. Anticorpii circulanţi specifici faţă de *sporozoiţi*, stadiile sangvine asexuate şi sexuate apar în sângele persoanelor expuse repetat la malarie. Ei asigură protecţie prin inhibarea invaziei eritrocitare şi a evoluţiei în interiorul eritrocitului, urmată de sechestrarea eritrocitelor parazitate. Anticorpii specifici faţă de stadiile sangvine sexuate, *gametociţii*, reduc transmiterea malariei. Mecanismul imun celular este nespecific. În infecţia acută cu *P. falciparum* s-a găsit o corelaţie între activitatea celulelor *natural-killer* şi rezistenţa la malarie. Macrofagele activate pot elibera mediatori responsabili de variate procese patologice ce survin în cursul malariei acute. Factori imunologici sunt implicaţi în producerea unor complicaţii cum ar fi: glomerulonefrite, malaria cerebrală, sindromul de splenomegalie tropicală, anemie.

Formele de manifestare a procesului epidemiologic. Secole de-a rândul, malaria s-a manifestat ca o maladie cu caracter *endemo-epidemic*, pe teritorii foarte largi de pe glob, afectând cu preponderenţă mediul rural. Dependenţa răspândirii acestei boli de prezenţa ţânţarului *Anopheles* limitează aria de răspândire a malariei. În zonele endemice, variaţiile densităţii anofeline acţionează asupra intensităţii endemiei pe care, în unele perioade, o exacerbează, uneori suprapunându-se pe fondul endemiei. Există însă, în lume, teritorii întinse în care densitatea vectorilor ar putea realiza transmiterea plasmodiilor, dar lipsa acestora duce la absenţa malariei. Acestea sunt aşa-numitele zone de „anofelism fără paludism", aspect propriu ţărilor europene care au eradicat malaria. Aspectele procesului epidemiologic sunt legate şi de speciile de plasmodii în zonele respective. De obicei, endemia paludică este întreţinută de una sau două specii, mai ales de *P. falciparum* şi *P. vivax*, fără însă ca celelalte specii să lipsească în totalitate. Omul influenţează foarte mult procesul epidemiologic în malarie. Omul reprezintă principala sursă şi gazdă receptivă pentru agentul patogen. Prin activităţile sale, omul poate favoriza sau limita procesul epidemiologic. Nomadismul, migraţia, organizarea defectuoasă a marilor şantiere forestiere, hidrotehnice reprezintă numai câteva din cauzele răspândirii malariei. În ţările tropicale şi subtropicale, malaria poate fi *endemică* sau *epidemică*. *Malaria endemică* survine în fiecare an şi este sezonieră. Malaria este endemică în zonele în care transmiterea sa este asigurată tot anul, suferă o recrudescenţă sezonieră şi devine epidemică în decursul sezonului ploios. Este întâlnită, în primul rând, la copii. Întrucât imunitatea câştigată natural se dezvoltă o dată cu creşterea expunerii, malaria este mai puţin frecventă la populaţia în vârstă. *Malaria epidemică* survine sporadic şi interesează populaţia de orice vârstă. Pentru evaluarea endemiei palustre au fost definiţi: indicele plasmodic (IP) (procentajul de subiecţi examinaţi având hematozoarul în sânge) şi indicele splenic (IS) (numărul de splenomegalii raportat la 100 de subiecţi examinaţi). Astfel, se disting zone hipoendemice: IS cuprins între 0-10% şi IP sub 25%; mezoendemice: IS, 11-50% şi IP, 26-50%; hiperendemice: IS 51-75% şi IP 51-75% şi haloendemice: IS peste 75% şi IP peste 75%. Anchetele seroepidemiologice permit evaluarea anticorpilor pe segmente de vârstă şi urmărirea variaţiilor sezoniere. Valoarea lor este mai mare decât a indicelui splenic, căci există multiple cauze ale splenomegaliei tropicale.

Semne clinice de recunoaştere

Malaria de primo-invazie interesează un subiect nou (copil între 4 luni şi 4 ani) sau european (recent sosit într-o zonă de epidemie palustră şi nesupus la chimio-prevenţie). *Incubaţia*, numită faza preparatorie, durează 7-20 de zile şi este clinic nulă. Primele simptome sunt similare cu cele din unele infecţii cauzate de virusuri: senzaţie de disconfort, cefalee, oboseală, dureri abdominale şi musculare, urmate de febră. În unele cazuri, cefaleea este puternică, durerile toracice, abdominale, artralgia, mialgia, diareea pot sugera alte diagnostice. Cefaleea, deşi puternică, nu se însoţeşte de rigiditatea gâtului şi de fotofobie ca în meningită. Mialgia nu este la fel de severă ca în febra denga, iar muşchii nu sunt aşa de dureroşi ca în leptospiroze şi tifos. Obişnuit, survin greţurile, vărsăturile şi hipotensiunea ortostatică. Malaria acută se caracterizează prin accese febrile ritmice, anemie şi splenomegalie. *Paroxismul malaric* clasic, cu evoluţie în trei stadii: frig, febră, transpiraţii care survin la intervale regulate (48 de ore), sugerează infecţia cu *P. vivax* şi *P. ovale*. Febra este la început neregulată. La persoanele neimune şi la copii, temperatura creşte la 40°C şi este asociată cu tahicardie şi uneori cu delir. La copii, orice specie poate determina convulsii febrile, însă cel mai frecvent accesele generalizate sunt expresia malariei cerebrale cauzate de *P. falciparum*. Anemia este foarte frecventă la copiii din ariile cu transmitere stabilă, în special în care parazitul este rezistent la clorochină sau la alte antipaludice. În zonele endemice splenomegalia este frecventă la persoane aparent sănătoase şi reflectă infecţii repetate. La persoanele neimune, splina devine palpabilă după câteva zile. Survine în mod obişnuit o uşoară hepatomegalie, în special la copii. Icterul moderat este caracteristic adultului cu malarie cu *P. falciparum* şi dispare după 1-3 săptămâni. Malaria nu se însoţeşte de exantem, aşa cum întâlnim în septicemia meningeană, tifos, febră tifoidă, exantem viral sau în reacţii adverse la medicamente. În malaria severă cu *P. falciparum* pot să apară uneori peteşii hemoragice, pe tegumente şi mucoase, asemănătoare cu cele din febra hemoragică virală şi din leptospiroză. Malaria cu *P. falciparum*, tratată corespunzător, necomplicată, este mortală în proporţie de 0,1%. Dacă survine disfuncţia unui organ vital sau dacă proporţia de eritrocite infectate este mai mare de 3%, procentul de mortalitate creşte, iar complicaţiile pot fi severe (Tabelul I). *Diagnosticul clinic* de malarie este suspectat în faţa oricărei persoane cu boală febrilă provenită dintr-o zonă endemică, care a primit transfuzie sau a utilizat droguri intravenos. *Diagnosticul parazitologic* se realizează prin evidenţierea parazitului în sângele capilar recoltat din pulpa degetului, de dorit când febra este ridicată, şi se realizează examinarea în picătură groasă şi în frotiu. *Picătura groasă*, colorată (Giemsa, Fields), are avantajul că parazitul este de 20 de ori mai concentrat decât în frotiu, dar paraziţii pot apărea distorsionaţi, făcând dificilă identificarea speciei. *P. falciparum* produce o parazitemie masivă prin invadarea eritrocitelor de orice vârstă; este adesea multiplu rezistent şi poate determina forme grave, chiar letale, mult mai frecvent decât *P. vivax*, *P. ovale* sau *P. malariae*. Examinarea frotiului permite confirmarea speciei (Tabelul II). Pentru diagnosticul malariei sunt disponibile şi noi tehnici, cu sensibilitate şi specificitate de 100%, bazate pe detectarea unei proteine bogate în histidină (HRP-2) sau a lactat-dehidrogenazei specific parazitare (pLDH), prezentă în infecţia cu *P. falciparum*.

Imunodiagnosticul malariei poate realiza depistarea donorilor infectaţi transfuzional, supravegherea epidemiologică a malariei şi diagnosticul splenomegaliei tropicale. Testele utilizate pentru evidenţierea anticorpilor antimalarie sunt hemaglutinarea indirect, imunofluorescenţa indirectă şi ELISA. Testul de inhibiţie ELISA este introdus recent pentru decelarea antigenului malariei circulante în sânge. *Tratamentul*, în general, este practicat în ambulator şi cu o bună cooperare

Tabelul I
Complicaţiile infecţiei cu *Plasmodium* spp.

Specia de *Plasmodium*	Complicaţiile
Plasmodium falciparum	malarie cerebrală, inclusiv vertije şi comă hipoglicemie, acidoză lactică anemie severă edem pulmonar splenomegalie tropicală (cronică)
Plasmodium vivax	ruptură splenică tardivă (2-3 luni după infecţia iniţială)
Plasmodium malariae	glomerulonefrită cu complexe imune cu antigen parazitar şi IgG ale gazdei

Tabelul II
Identificarea pe frotiu a unor specii de *Plasmodium*

Aspecte	*P. falciparum*)*	*P. vivax (P. ovale)*
Infecţie eritrocitară multiplă	frecvent	rar
Paraziţi maturi (amoeba şi rozeta)	absent	frecvent
Hipertrofia eritrocitului cu paraziţi maturi	absent	frecvent

*) Stadiile mature (amoebă şi rozetă) la *P. falciparum* nu sunt văzute pe frotiu pentru că sunt sechestrate în microcirculaţia periferică.

Tabelul III
Schema tratamentului pentru adulți cu tablete de clorochină, de 150 mg, în infecția cu *P. vivax* și *P. ovale*

Ziua 1	4 tablete (600 mg bază) sau 10 mg/kgc prima doză
	2 tablete (300 mg bază) sau 5 mg/kgc 6-8 ore mai târziu
Ziua 2	2 tablete (300 mg bază) sau 5 mg/kgc
Ziua 3	2 tablete (300 mg bază) sau 5 mg/kgc
Următoarele 14 zile	Primachină 2 tablete (fiecare tabletă conține 7,5 mg bază zilnic cu alimente)

populațională. Pentru un pacient febril, dintr-o zonă endemică cu malarie, se recomandă examinarea imediată în frotiu și picătură groasă. Dacă primele investigații sunt negative, ele vor fi repetate la fiecare 12 ore, timp de 2 zile. Persoanelor cu malarie severă, incapabile să primească terapie orală, li se administrează parenteral medicamente antimalarie. Dacă se suspectează o tulpină rezistentă, se administrează chinină sau chinidină. Pentru administrarea orală, alegerea medicamentului este în funcție de sensibilitatea parazitului infectant. Clorochina este medicamentul de elecție pentru tratamentul malariei „benigne" cauzate de *P. viva, P. ovale* sau *P. malariae* (cu toate că au fost semnalate tulpini de *P. vivax* clorochino-rezistente în Indonezia, Oceania, Brazilia) (Tabelul III).

În Africa, tulpinile clorochinorezistente sunt sensibile la sulfadoxină-primetamină. Când sunt rezistente și la aceste combinații se utilizează fie chinină plus tetraciclină, fie doxiciclină (ori clindamicin) sau meflochină. Tetraciclina și doxiciclina sunt contraindicate la femeia gravidă și la copiii sub 8 ani. Chinina administrată pe cale orală este extrem de amară și produce fenomenul de cinchonism: țiuituri în urechi, acufene, grețuri, vărsături, disfonie. Durata tratamentului este de 5-7 zile. Meflochina se administrează în doză totală de 25 mg/kgc, inițial 15 mg/kgc, iar după 8-12 ore, 10 mg/kgc, combinată cu artesunat sau artemeter (4 mg/kgc/zi), timp de 3 zile. Se recomandă tratament cu meflochină în malaria cu *P. falciparum* multirezistent, în afara zonelor în care s-a demonstrat rezistența la meflochină (Thailanda, Birmania, Vietnam și Cambodgia). Recent a fost introdusă, în tratamentul malariei cu *P. falciparum* multirezistent, asociația artemeter-lumfantrin și atovaquon-proguanil, bine tolerate. Dacă nu se cunoaște specia infectantă, se administrează tratamentul pentru *P. falciparum*. La persoanele neimune aflate sub tratament antimalarie trebuie apreciat numărul paraziților prin examen parazitologic zilnic, până la negativarea picăturii groase care demonstrează *clearance*-ul parazitului. Dacă nivelul parazitemiei nu scade sub 25% în 48 de ore sau dacă parazitemia nu dispare după 7 zile, rezistența parazitului este probabilă și se indică schimbarea tratamentului. Chinina și tetraciclina sunt rezervate infecțiilor cu tulpini multirezistente. Dacă malaria a fost contractată într-o zonă în care *P. falciparum* are sensibilitate cunoscută, este de preferat tratamentul cu clorochină, sulfadoxină-pirimetamină sau meflochină, pentru că sunt mai bine tolerate și mai simplu de administrat. Primaquina se administrează zilnic, timp de 14 zile, în malaria cu *P. vivax* și *P. ovale*. ***Prevenția rezistenței la antimalarice***. În multe regiuni tropicale, *P. falciparum* farmacorezistent are o prevalență în creștere. Pentru a preveni instalarea rezistenței, se recomandă utilizarea simultană a două sau mai multe antimalarice cu mod de acțiune diferit: un derivat, artemisin, administrat 3 zile, și un antimalaric cu acțiune lentă. În zonele unde *P. falciparum* este încă sensibil, clorochina este utilizată ca al doilea medicament; unde s-au înregistrat tulpini cu rezistență joasă la clorochină (exemplu, în unele zone din Africa), se recomandă tratament cu amodiaquin sau sulfadoxin-pirimetamină, în combinație cu artemisin. În regiunile cu rezistență la sulfadoxin-primetamină, se indică asociat artesunat plus mefloquin, artemether cu lumofantrin sau chinină plus tetraciclină sau clindamicină. Asocierea atovaquone/proguanil este indicată în malaria cu tulpini multirezistente, combinată cu artesunat, fiind bine tolerată.

Prevenția

În vederea întreținerii eradicării malariei sunt necesare măsuri complexe menite să prevină reemergența acestei boli, în condițiile în care este posibil atât importul de paraziți, cât și existența unor surse reziduale. Pentru România, acțiunile vor fi diferențiate, acordând atenție deosebită zonelor cu potențial palu-dogen și problemei importului de surse de *Plasmodium*. *Prevenția generală*. În vederea diagnosticării și tratării precoce a bolnavilor de malarie se impune investigarea, prin examen hematologic, a tuturor cazurilor de febră cu etiologie neclarificată în primele 2-3 zile. O atenție deosebită va fi acordată suspecților clinic de malarie, persoanelor cu stări febrile posttransfuzionale, donatorilor de sânge, persoanelor care au călătorit în zonele endemice de malarie, precum și bolnavilor confirmați. Organizația Mondială a Sănătății furnizează detalii referitoare la țările sau zonele cu risc, precum și asupra rezistenței speciei *P. falciparum* la diverse chimioterapice. Prevenția va include educația persoanelor care călătoresc în zonele endemice, pentru a cunoaște regiunile în care, în timpul călătoriei, vor putea fi expuse la un risc, chiar infim, de a contracta infecția, care sunt măsurile de protecție și conduita de urmat în cazul apariției unui sindrom febril după întoarcerea acasă. *Prevenția specială* se bazează pe utilizarea chimioprevenției pentru copiii și gravidele din zonele impaludate, precum și persoanelor autohtone, indiferent de sex și vârstă. La această ultimă categorie, administrarea începe la o săptămână înainte de deplasare, se aplică pe toată durata rămânerii în zona impaludată și se continuă patru săptămâni după revenire (Tabelul IV).

Schema utilizată în prevenția specială depinde de țara vizitată, tipul de rezistență a paraziților și de toleranța la medicament a receptorilor. Clorochina este recomandată în zonele unde *P. vivax* este specia predominantă și în cele unde *P. falciparum* este sensibil la clorochină; anumite zone din Orientul Mijlociu și America de Sud. Se administrează prevențional la adult în doză de 300 mg/săptămână, la copil 5 mg/kgc/săptămână, în aceeași zi, la aceeași oră. În cazul apariției

Tabelul IV
Schema chimioprevenției malariei

Specia	Antimalaric	Doza la adult	Doza pediatrică
P. vivax, P. ovale, P. malariae și *P. falciparum* sensibil la clorochină	Clorochină	300 mg bază (500 mg clorochină fosfat), per oral, o dată/săptămână	5 mg bază/kgc (8,3 mg sare/kgc) per oral, o dată/ săptămână, până la doza de la adult
P. falciparum rezistent la clorochină	Meflochină (Lariam)	250 mg (228 mg bază), per oral, o dată/săptămână	5-9 kg: 0,125 tabletă (31,25 mg); 10-19 kg: 0,25 tabletă (62,5 mg); 20-30 kg: 0,50 tabletă (125 mg); 31-45 kg: 0,75 tabletă (187,5 mg) >45 kg:1 tabletă (250 mg)
	sau		
	Doxiciclină (Vibramicină)	100 mg, per oral, zilnic	Contraindicat la copiii sub 8 ani; 2 mg/kgc/zi până la 100 mg/zi, per oral
	sau Primachină	0,5 mg bază/kgc/zi	Ca doza de la adult
	sau		
	Clorochină plus proguanil	Clorochina ca mai sus, plus 200 mg proguanil, per oral zilnic	< 2 ani: 50 mg/zi; 2-6 ani: 100 mg/zi; 7-10 ani: 150 mg/zi; 10 ani: 200 mg/zi

unor efecte secundare (tulburări digestive), se administrează jumătate din doză. Clorochina este indicată pentru prevenția infecției paludice la copii, femei gravide sau care alăptează. Doxiciclina este, probabil, cel mai bun agent preventional antimalaric, utilizat în arii de mare risc, cum ar fi Asia de Sud-Est. Se recomandă în zonele cu multiplă farmacorezistență a *P. falciparum* (frontiera între Cambodgia și Thailanda) și la călătorii care nu tolerează alte antipaludice. Se folosesc doze de 100 mg administrate zilnic. Doxiciclina este contraindicată la copiii cu vârste sub 8 ani, în timpul sarcinii și alăptării. Ca efecte adverse poate provoca afte, arsuri, vaginite candidozice etc. Meflochina (Lariam) este indicată în zonele cu tulpini clorochino-rezistente, cum ar fi Asia de Sud-Est, regiunea amazoniană din America de Sud și Africa Sub-sahariană. Produsul se administrează în doză de 250 mg o dată pe săptămână. Clorochina și proguanilul sau malarone se administrează în zonele cu tulpini de *P. falciparum* clorochino-rezistente, la persoane care nu tolerează alte antimalarice sau când există contraindicații la acele medicamente (sarcină, de exemplu). Se administrează o doză de clorochină (300 mg) o dată pe săptămână și o doză de proguanil, de 200 mg/zi. Malarone (atovaquone) 250 mg plus proguanil (100 mg), 4 tablete zilnic, timp de 3 zile consecutiv. Eficacitatea acestei combinații este bună, prețul de cost scăzut.

Prevenția specifică nu beneficiază de vaccinuri cu largă utilizare. În prezent, există două tipuri de vaccinuri: anti-sporozoiți și anti-stadii eritrocitare. De la vaccinurile de *generația I*, preparate din sporozoiți complet omorâți, care produc la rozătoare, maimuțe și om un efect protectiv limitat, s-a ajuns la cele de *generația a II-a*, preparate pe bază de recombinare genetică, polipeptide sintetice sau paraziți obținuți pe culturi celulare. Deoarece misterele relațiilor dintre parazit și gazdă nu au fost încă elucidate, se încearcă prepararea unor vaccinuri *cocktail* (multivalente), cu acțiune concomitentă asupra celor trei stadii evolutive ale plasmodiilor. La aceste vaccinuri moderne se adaugă prepararea *anticorpilor monoclonali* capabili să inhibe penetrarea sporozoiților în hepatocite, a merozoiților în eritrocite și să perturbe maturarea parazitului.

Bibliografie

1. Baird J.K. *et al.*: Primaquine for prophylaxis against malaria among nonimmune transmigrants in Irian Jaya, Indonesia; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1995, 52, 479-484.
2. Breman J.G., Steketee R.W.: Malaria. În: *Public Health and Preventive Medicine*; Last J.M., Wallace R.B. (coord.), ediția a XIII-a, Norwalk, Conn. Appleton and Lange, 1992, 240-253.
3. Bruce Chwatt L.J.: *Essential Malariology*; ediția a II-a, Willey, New York, 1985.
4. Bruce-Chwatt L.J.: History of malaria from prehistory to eradication. În: *Malaria: Principles and Practice of Malariology*; Wermsdorfer W.H., MacGregor I.A. (coord.), Churchill-Livingstone, Londra, 1988, 1-59.
5. Clark I.A., Gray K.M., Rockett E.J. *et al.*: Increased lymphotoxin (TNF-β) in human malarial serum and the ability of this cytokine to increase plasma interleukin-6 and cause hypoglicaemia in mice: Implications for pathology; *Trasn. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1992, 86, 602-607.
6. Danies T.M.E., Phil D.: *Malarial Treatment*, 2001, 4, 9, 1-6.
7. Ivan A., Azoicăi Doina: Vaccinarea antimalarie. În: *Vaccinologie*, Ed. Polirom, Iași, 1995, 212-214.

8. Krogstad D.J.: *Plasmodium Species* (Malaria). În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2818-2830.
9. Miller L.H., Good M.F., Milon G.: Malaria pathogenesis; *Science*, 1994, 264, 1878-1883.
10. Newton P., White N.: Malaria: New developments in treatment and prevention; *Ann. Rev. Med.*, 1999, 50, 179-184.
11. Oaks S.C. *et al.*: *Malaria: Obstacles and Opportunities*; C.S. Carpenter, C.S. Oaks (coord.), National Academy Press, Washington, 1991.
12. Pasloske B.L., Howard R.J.: Malaria, the red cell and the endothelium; *Ann. Rev. Med.*, 1994, 45, 283-287.
13. Picot S., Peyron F., Vuillez J.P. *et al.*: Chloroquine inhibitts tumor necrosis factor production by human macrophages in vitro; *J. Infect. Dis.*, 1991, 164-830.
14. Snow R.W.: Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population; *Bull. WHO*, 1999, 72, 624-628.
15. Steffen R. *et al.*: Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regiment in tourists visiting East Africa; *Lancet*, 1993, 341, 1299-1304.
16. White N.J.: Drug treatment and prevention of malaria; *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 1988, 34, 1-7.
17. White N.J., Breman J.G.: Malaria. În: *Principles of Internal Medicine*; Harrison T.R. (coord.), ediția a XV-a, vol. 1, 2001, 1203-1212.
18. *** Centers For Disease Control: *Information for International Travelers. Washington, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services,* nr. 93-8280, 1993.
19. *** Centers For Disease Control and Prevention: *Health Information for International Travel, 1999-2000*; Atlanta, Department of Health and Human Services, 1999.
20. *** World Health Organization: Control of tropical diseases. Severe and complicated malaria; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1990, 84, Suppl. 2, 1-6.
21. *** World malaria situation in 1994: Parts I-III; *Weekly Epidemiol. Rec.*, 1997, 72, 269-274; 277-283; 285-291.
22. *** Malaria Surveillance – United States, 1997; *MMWR*, 2001, 50, SS1-SS-5.
23. *** Malaria Prophylaxis (Last Updated January 2001); 2001, 4, 9, 12-54.

Toxoplasmoza

Date generale

Toxoplasmoza este cauzată de protozoarul *Toxoplasma gondii* şi se prezintă sub formă benignă, frecvent inaparentă şi congenitală, responsabilă de fetopatii grave. Actualmente, toxoplasmoza este considerată o parazitoză oportunistă, cu evoluție severă la imunodeprimați. *Toxoplasma gondii* a fost descoperită de Nicolle şi Manceaux, în anul 1908, la gundi (*Ctenodactuylus gundii*), un rozător mic din nordul Africii, iar Darling, în 1937, izolează parazitul la un copil infectat congenital. Ciclul biologic al parazitului a fost descris în 1970, când s-a demonstrat că pisica este gazda definitivă, iar omul şi alte animale cu sânge cald sunt gazde intermediare.

Agentul etiologic

Toxoplasma gondii este un protozoar imobil, cu două modalități de reproducere – asexuat şi sexuat, şi se prezintă la om sub *forma vegetativă* şi chistică. *Forma vegetativă*, numită trofozoit sau tahizoit, în care parazitul are formă de arc, de unde denumirea de *Toxoplasma* (toxon = arc, plasma = formă), măsoară 5-10µm lungime şi 1-3µm lățime; la extremitatea anterioară prezintă un aparat de penetrație sau complex apical. Tahizoitul este activ, se multiplică în stadiul acut al infecției, este situat intracelular unde se multiplică asexuat prin endodiogenie. Invadează orice tip de celulă a gazdei. Formele vegetative sunt distruse rapid de aciditatea gastrică, de aceea, ingestia lor nu poate determina infecția. *Forma chistică*, cu parazitul sub aspect sferic sau oval, măsoară 50-200µm în diametru şi se găseşte în stadiul cronic al infecției în orice organ, dar în mod obişnuit în creier şi muşchii scheletici. Chistul conține sute de bradizoiți, mai mici decât tahizoiții, care se multiplică, de asemenea, prin endodiogenie. Chisturile sunt forme de rezistență şi de diseminare, nu sunt distruse la temperaturi de 45°C şi nici de aciditatea gastrică. *Oochistul* este prezent numai la pisică, este oval, măsoară 10-12µm în diametru, reprezintă forma de rezistență şi de contaminare, şi care, după maturare, conține noi sporochişti, fiecare cu câte 4 sporozoiți.

Ciclul biologic se desfăşoară în gazda definitivă care este pisica, unde are loc ciclul intestinal, cu multiplicare sexuată şi gametogonică, în 3-5 zile, în celulele epiteliale ale intestinului subțire. Oochiştii, produşii finali ai acestui ciclu, sunt eliminați nesporulați prin fecale, timp de 3 săptămâni. Oochiştii sporulează în afara gazdei, în câteva zile, cu formarea a 2 sporochişti care conțin fiecare 4 sporozoiți. Oochiştii sporulați supraviețuiesc pe solul umed până la 18 luni. Gazda intermediară este omul, şoarecele, capra, oaia, porcul, vaca etc. Ciclul extraintestinal, cu multiplicare asexuată sau schizogonică, are loc în țesuturi (muşchi scheletici, creier etc.), unde se formează chisturi. Omul şi alte gazde intermediare se infectează prin ingestia de oochişti sporulați o dată cu apa şi alimentele contaminate cu fecale şi, de asemenea, prin consum de carne crudă (oaie, porc, vită) sau insuficient preparată termic, conținând chisturi. Sporozoiții şi oochisturile invadează celulele epiteliale ale mucoasei intestinale, în care se multiplică prin endodiogenie. În celule, tahizoiții continuă să se multiplice foarte rapid, invadează noi celule şi se pot răspândi local la ganglionii mezenterici şi la distanță, prin limfă şi sânge, în organe (creier, ochi, ficat, splină, muşchi scheletici şi placenta femeii însărcinate). Produc focare de necroză în nodulii limfatici mezenterici şi, ulterior, în celelalte organe. După 30 de săptămâni de la infecție,

mulţi tahizoiţi sunt distruşi în viscere datorită răspunsului imun al gazdelor. Unii pot să persiste şi continuă să se dezvolte în chisturile din organele sărace în anticorpi: creier, măduva spinării, muşchii scheletici. Urmează o stare cronică de echilibru în care gazda şi parazitul se închistează, formând chisturi tisulare care conţin mii de bradizoiţi care persistă indefinit şi au un potenţial de reactivare. Imunosupresia gazdei provoacă reactivarea chiştilor şi acutizarea infecţiei. În mod obişnuit, infecţia este transmisă de şoarecii infectaţi care sunt pradă pentru şobolani.

Procesul epidemiologic

Toxoplasmoza este o parazitoză cosmopolită foarte răspândită. Ca boală manifestă clinic, toxoplasmoza nu este foarte frecventă. Dacă apreciem frecvenţa acesteia după rezultatele anchetelor serologice, se poate considera că toxoplasmoza este o boală cu frecvenţă ridicată. Se estimează că aproximativ 500 milioane de oameni au anticorpi anti-*Toxoplasma gondii*. Frecvenţa parazitului la om se explică şi prin marea răspândire la animale domestice sau sălbatice. Incidenţa toxoplasmozei la om depinde de vârsta populaţiei şi de zona geografică, ea creşte cu vârsta, fiind mai frecventă la populaţia în vârstă decât la tineri. Incidenţa poate să ajungă la 90% în Franţa, El Salvador, Tahiti şi alte ţări tropicale, dar poate fi scăzută în regiunile calde şi zonele aride ca Groenlanda, Arizona etc.

Sursa şi căile de transmitere. Pisica domestică reprezintă sursa principală, deoarece poate elimina milioane de chişti prin fecale după ingestia de ţesuturi infectate. Transmiterea parazitului de la om la om nu are loc, în schimb se transmite de la şobolanii infectaţi la animalele domestice şi de aici la om. Transmiterea la om se produce prin consum de carne (pasăre, porc, capră, vită) crudă sau insuficient preparată termic, conţinând chisturi şi prin ingestie de alimente sau apă contaminată cu fecale de pisică conţinând oochisturi. *Toxoplasma gondii* se poate transmite de la mama infectată la făt prin tahizoiţii care străbat placenta. Se pot produce şi infestări accidentale în laboratoare şi, rareori, prin transfuzii sangvine, lapte nepasteurizat, transplanturi de organe. Persoanele cu imunosupresie prezintă un risc crescut de infecţie.

Semne clinice de recunoaştere

Se disting două forme de toxoplasmoză, diferite prin modul de contaminare şi prin manifestările clinice, câştigată şi congenitală.

Toxoplasmoza câştigată. La individul imunocompetent, infecţia este asimptomatică, formele inaparente reprezintă 90% din cazuri. Forma ganglionară este cel mai frecvent întâlnită şi prezintă triada simptomatică: adenopatii, febră moderată, astenie. Interesează, în general, copilul mare sau adultul tânăr şi debutează cu febră (38-38,5°C) care persistă câteva săptămâni, apoi dispare spontan. Adenopatia este cel mai frecvent localizată cervical (lanţul mijlociu şi posterior; ganglionii sunt uşor măriţi de volum, nedureroşi, mobili). Cu o frecvenţă redusă sunt interesaţi ganglionii axilari, inghinali, supra-claviculari, occipitali sau cei profunzi (mediastinali sau abdominali). Evoluţia este, de regulă, benignă, se vindecă spontan, fără tratament. La imunodeficienţi, toxoplasmoza are o evoluţie gravă, sub formă cerebrală, uneori fatală, cu semne variabile (cefalee, tulburări de echilibru, febră în cea mai mare parte a cazurilor); la pacienţii cu deficit imunitar celular (SIDA, limfoame hodgkiniene în cursul terapiei), după transplant (inimă, măduva osoasă, ficat), se înregistrează forma exantematică cu atingeri meningeale, cardiace sau pulmonare; meningita toxoplasmică izolată, cu lichid clar, care se poate vindeca spontan în majoritatea cazurilor sau se poate complica cu manifestări encefalitice sau cu semne şi forme oculare; leziuni ale fundului de ochi care sunt similare cu cele din corioretinita congenitală, însă se găsesc şi atingeri ale polului anterior.

Toxoplasmoza congenitală reprezintă o consecinţă gravă a infecţiei contractate de mamă în timpul sarcinii. Poate cauza avort sau malformaţii severe. Dacă femeia este infectată anterior concepţiei, pericolul este minor. Cel mai mare risc de toxoplasmoză congenitală survine în primul trimestru de sarcină, dar transmiterea transplacentară a parazitului (tahizoit) survine în trimestrul trei. Rata infecţiei materne este de 45%, dintre care 60% sunt infecţii inaparente, 9% duc la moarte şi 30% infecţii severe cu hidrocefalie, calcificări intracerebrale, corioretinite şi retard mintal. Infecţia fătului, la debutul sarcinii, este urmată de macro- şi hidrocefalie, convulsii generalizate, tulburări ale tonusului muscular (hiper- sau hipotonie), modificări ale reflexelor, tulburări vegetative (respiraţie neregulată, dezechilibru termic), calcificări intracraniene (aproape patognomonice), microftalmie, strabism, nistagmus, mai ales corioretinita pigmentară maculară descoperită la examenul fundului de ochi, asociată cu semne de evoluţie recentă şi focare cicatriceale. *Forma viscerală*, care corespunde contaminării *in utero*, mai tardivă, este caracterizată prin icter neonatal cu hepatosplenomegalie şi hemoragii mucoase sau prin atingeri digestive acute de tip esofagite sau colite ulcero-hemoragice, cu evoluţie obişnuit mortală. Formele cu retardare şi degradare sunt secundare unei contaminări foarte tardive, sunt recunoscute la naştere sau pot fi depistate după câţiva ani. Aceasta se caracterizează prin retard psihomotor, perimetrul cranian creşte mai rapid decât normal, apar crize convulsive şi focare de corioretinită pigmentară, cu tendinţă recidivantă. Există şi manifestări inaparente la naştere, cu serologie pozitivă, care pot fi depistate foarte precoce şi tratate pentru a evita o eventuală decompensare şi evoluţie spre retardare şi degradare. Aceste forme inaparente reprezintă 80% din toxoplasmoza congenitală care, în plus, poate fi responsabilă de avort sau de naştere prematură.

Diagnosticul biologic se impune când sunt depistate semnele unei toxoplasmoze acute cu poliadenopatie, toxoplasmoza congenitală, la nou-născut, şi encefalita la imunodeficienţi. Pentru diagnosticul biologic se practică un *screening* care pentru femei este impus legislativ în timpul examenului prenupţial, apoi se practică serodiagnosticul la gravide, în primul trimestru, şi se repetă la femeile neimune şi, de asemenea, la nou-născutul sănătos cu mame nesupravegheate în timpul sarcinii sau cu semne de toxoplasmoză în timpul acesteia. *Diagnosticul parazitologic* constă în evidenţierea parazitului în placentă, sânge, LCR, lavaj bronhoalveolar, biopsie cerebrală. Examenul direct, prin punerea în evidenţă a parazitului în frotiu, este rar practicat. Inocularea la şoarece sporeşte posibilitatea de evidenţiere a parazitului, iar cultivarea pe fibroblaşti este foarte eficientă, însă este posibilă numai în centre specializate.

Diagnosticul imunologic constituie, în cea mai mare parte a cazurilor, baza diagnosticului în toxoplasmoză. Se impune (legislativ în unele ţări) cercetarea anticorpilor de clasă IgG şi IgM prin două tehnici diferite (IFI şi ELISA), iar rezultatele se interpretează pentru femeia gravidă; când lipsesc IgG şi IgM specifice înseamnă lipsa imunizării şi se impune un control lunar până la termen. Serologia pozitivă în IgG şi negativă pentru IgM, prin două seruri recoltate la interval de 15 zile, evidenţiază toxoplasmoză veche, când persoana este imunizată şi nu necesită control ulterior. Pentru toxoplasmoza fetală se urmăreşte depistarea *in utero*, când mama a prezentat seroconversie în cursul sarcinii şi, în acest caz, se vor efectua ecografia, analiza sângelui fetal şi a lichidului amniotic. *Studiul ecografic* se recomandă lunar pentru decelarea unei ascite sau creşterea raportului emisfere/ventricul, care sunt însă semnificative după 18 săptămâni, iar constatarea unor anomalii impune întreruperea terapeutică a sarcinii. Analiza sângelui fetal se realizează pe probe prelevate în săptămânile 20 şi 24 prin puncţia sangvină a cordonului *in utero* sub control ecografic. În sângele recoltat se poate evidenţia parazitul prin inoculare la şoarece sau în culturi celulare şi se testează prezenţa anticorpilor, în special IgM antitoxogen. Se mai evaluează trombocitele, eozinofilele şi gamaglobulinele totale. Analiza lichidului amniotic, prin amniocenteză, se efectuează începând din săptămâna 18 pentru izolarea parazitului, prin inoculare la şoarece sau în culturi celulare.

Prevenţia

În absenţa unui vaccin, supravegherea seroepidemiologică prezintă importanţă pentru a evita contaminarea gravidei neimune şi tratarea precoce a toxoplasmozei acute, dacă apare la acestea. Serodepistarea înainte de sarcină este soluţia ideală, de aceea, a devenit legislativ obligatorie în unele ţări. O serologie pozitivă este dovada unei imunizări definitive, controalele ulterioare sunt inutile. La femeia tânără, serologic negativă, trebuie efectuate controale anuale şi la debutul unei sarcini. În timpul sarcinii, serodepistarea se practică la femei care nu au fost controlate anterior sau la cele cu serologie negativă, care vor trebui să evite consumul de carne insuficient preparată termic (carnea congelată nu este periculoasă) sau al legumelor şi fructelor nespălate, iar contactul cu pisicile trebuie exclus. Sero-depistajul se va repeta lunar, până la termen. Serologia puternic pozitivă (mai mult de 800 UI, creştere a titrului IgG sau prezenţa IgM specifice) indică diagnosticul de toxoplasmoză şi se va practica tratamentul cu rovamicină (3 g/zi, în fiecare zi, până la naştere) care scade, la mai puţin de 50%, riscul transmiterii infecţiei la făt sau riscul de atingere fetală gravă. Se vor efectua, sistematic, un ansamblu de investigaţii clinice, radiologice şi biologice (serologie în sângele de cordon, dozajul IgM specifice) la copiii născuţi din mame infectate sau suspecte de toxoplasmoză evolutivă. Se vor depista, astfel, formele inaparente la care riscurile decompensării ulterioare pot fi prevenite printr-un tratament sistematic cu rovamicină. La nou-născutul clinic sănătos, dar cu mama contaminată, se prescrie tratament cu rovamicină, câte 100 mg/kgc/zi, timp de 2 luni. Investigaţiile clinice şi paraclinice (fund de ochi, radiografia craniului, EEG, serologie la mamă din sângele cordonului şi la nou-născut) permit diferenţierea între un nou-născut indemn şi cel cu o infecţie inaparentă. Pentru prevenirea decompensării şi apariţiei unei forme retardate se recomandă tratament, timp de 1 an, cu rovamicină 100 mg/kgc/zi şi fansidar 1 cp/20 kgc, la 10 zile, asociat cu folinat de calciu. Serologia, fundul de ochi şi EEG sunt repetate anual, până la vârsta de 10 ani. O cură terapeutică este asociată în cazul unei reascensiuni serologice. Persoanele purtătoare de HIV vor fi testate serologic pentru evidenţierea IgG şi decelarea unei infecţii latente cu *Toxoplasma gondii*; pentru seropozitivi, se va face educarea acestora pentru a cunoaşte sursele şi căile de transmitere a *Toxoplasma gondii*. Foştii bolnavi de encefalită toxoplasmică vor beneficia de prevenţie, pentru toată viaţa, cu pirimetamină asociată cu sulfadiazină şi leucovorin. Pentru prevenţia unor persoane cu risc major, pentru sterilizarea purtătorilor şi pentru terapii, se pot utiliza: rovamicina şi fansidarul, în scheme variate.

Bibliografie

1. Araujo F.G., Hunter C.A., Remington J.S.: Treatment with interleukin 12 in combination with atavaquone or clindamycin significantly increase survival of mice with acute toxoplasmosis; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, 41, 188-190.
2. Bowie W.R., King A.S., Werker D.H. *et al.*: Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water; *Lancet*, 1997, 350, 173-1767.
3. Clumeck N.: Some aspects of the epidemiology of toxoplasmosis and pneumocystosis in AIDS in Europe; *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1991, 10, 177-179.
4. Dubey J.: Toxoplasmosis; *Am. Vet. Med. Assoc.*, 1994, 205, 1593-1598.
5. Gavinet M.F., Robert F., Firtion G. *et al.*: Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 1276-1278.
6. Holland G.N., O'Connor G.R., Belfort R., Remington J.S.: Toxoplasmosis. În: *Ocular Infection and Immunity*; Pepose J.S., Holland G.N., Wilhelmus K.R. (coord.), Mosby-Year Book, St. Louis, 1996, 1183-1223.
7. Khalifa K., Roth A., Roth B. *et al.*: Value of PCR for evaluating occurrence of parasitema in immunocompromised patients with cerebral and extracerebral toxoplasmosis; *J. Clin. Microbiol.*, 1994, 32, 2813-2819.
8. Khan A.A., Slifer T., Araujo F.G., Remington J.S.: Travafloxacin in active against *T. gondii*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996, 40, 1855-1859.
9. Lisenfeld O., Wong S.Y., Remington J.S.: Toxoplasmosis in the setting of AIDS. În: *Textbook of AIDS Medicine*; Bartlett J.G., Merigan T.C., Bologues D. (coord.), ediţia a II-a, Williams-Wilkins, Baltimore, 1999, 225-259.
10. Montoya J.G., Remington J.S.: *Toxoplasma gondii*. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, New York, 2000, 2858-2888.

11. Nicolle C., Manceaux L.: Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. *Compte rendu hebdomadaire de séances de l'Académie des sciences*; 1908, 146, 207-209.
12. Remington J.S., McLeod R., Desmont S.G.: Toxoplasmosis. În: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*; Remington J.S., Klein J.O. (coord.), ediția a IV-a, W.B. Saunders, Philadelphia, 1995, 140-267.
13. Smith J.E.: A ubiquitous intracellular parasite: The cellular biology of *T. gondii*; *Int. J. Parasitol.*, 1995, 25, 1301-1309.
14. Wong S.Y., Hadju M.P., Ramirez R. *et al.*: The role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute toxoplasma infection and toxoplasmosis; *J. Clin. Microbiol.*, 1993, 31, 2952-2959.

Amoebiaza

Date generale

Amoebiaza, numită şi dizenterie amoebiană, este o boală tropicală cauzată de protozoarul *Entamoeba histolytica*. În ţările în curs de dezvoltare, este a treia parazitoză cauzatoare de moarte, după malarie şi schistosomiaza, iar în ţările dezvoltate, este o importantă boală diareică, semnalată la homosexualii cu SIDA. *E. histolytica* a fost descrisă de Losch (1875) în Rusia, la câine, iar Kartulis (1886) o descrie la om. Izzar (1915) arată importanţa RFC în serodiagnosticul amoebiazei, pentru ca, în 1968, Diamond să obţină *Entamoeba histolytica* în culturi axenice. Încă din 1925, Brumpt a emis ipoteza existenţei a două specii de *Entamoeba:* una patogenă, invazivă, şi una nepatogenă, pe care a numit-o *E. dispar*. Ipoteza a fost confirmată în 1993. Amoebiaza constituie o importantă problemă de sănătate publică în Africa, America Latină, Asia de Sud-Est. Se estimează că interesează mai mult de 10% din populaţia globului. Este responsabilă de aproximativ 100.000 de decese pe an, ocupând, din acest punct de vedere, între bolile parazitare, locul doi, după malarie.

Agentul etiologic

Amoebiaza este cauzată de *Entamoeba histolytica* şi *E. dispar*, două specii biochimic, imunologic şi genetic distincte. Morfologic, cele două specii sunt identice. Trofozoitul de formă neregulată măsoară 8-30 μm, cu un nucleu sferic (3,5 μm) care posedă un kariozom central şi cromatina dispusă la periferie. Chistul de formă sferică este stadiul infecţios, măsoară 10-15 μm şi are 4 nuclei cu morfologie asemănătoare cu a trofozoitului.

Procesul epidemiologic

Omul bolnav sau purtător este singura **sursă de parazit**, iar apa şi alimentele poluate cu materii fecale conţinând chişti reprezintă **calea de transmitere**. Musca domestică şi gândacii de bucătărie pot contribui la contaminarea alimentelor şi a apei. Modul *direct* de transmitere se poate întâlni la homosexuali.

Semne clinice de recunoaştere

În zonele endemice, 90% din cazuri sunt asimptomatice. În 10% din cazuri, amoebiaza se manifestă ca o boală diareică chiar sub forma dizenterică (scaune sangvinolente, dureri abdominale, tenesme rectale). În formele invazive, febrile, se poate semnala abcesul hepatic, splenic sau cerebral. *Diagnosticul parazitologic* este de certitudine şi constă în examen microscopic sau culturi, obţinându-se astfel evidenţierea parazitului în materiile fecale sau exsudatul rectal. Investigaţiile serologice se folosesc în amoebiaza extra-intestinală.

Prevenţia

Prevenţia generală se realizează prin măsuri de protecţie, depistare şi tratare a bolnavilor şi sterilizarea purtătorilor sănătoşi, cu igienizarea vieţii cotidiene. Consumul de vegetale se va face după tratarea acestora cu oţet şi consumarea după cel puţin 15 minute de la contact. Decontaminarea cu substanţe clorigene este eficientă şi se va utiliza în colectivităţile defavorizate socioeconomic. *Prevenţia specială* se practică pentru indivizi sau grupuri cu risc, folosind derivaţi de 5-nitromidazol, diloxamid-furoat, paromomicină etc. *Prevenţia specifică* nu dispune, în prezent, decât de vaccinuri candidate, inclusiv cele preparate pe baza de recombinanţi genetici.

Bibliografie

1. Beving D.E., Soong C.J., Ravdin J.L.: Oral immunization with a recombinant cysteine-rich section of the *E. histolytica* galactase – inhibiterble lectin elictis an intestinal secretory immunoglobulin A response that has in vitro adherence inhibiton activity; *Infect. Immun.*, 1996, 64, 4, 1473-1476.
2. Diamond L.S., Clork C.G.: A redescription of *Entamoeba histolytica* Schaudinn 1903 (Emended Walker 1911), separating it from Entamoeba dispar Brumpt 1925; *J. Eukaryot Microbiol.*, 1993, 40, 340-344.
3. Fatkenhener G., Arnold G., Steffen H. *et al.*: Invasive amoebiasis in two patients with AIDS and cytomegalovirus colitis; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 2168-2170.
4. Gonzales-Ruiz A., Hague R., Aquirre A. *et al.*: Value of microscopy in the diagnosis of dysentery associated with invasive *Entamoeba histolytica*; *J. Clin. Pathol.*, 1994, 4, 236-239.
5. Haque R., Kress K., Wood S. *et al.*: Diagnosis of pathogenic *E. histolytica* infection using a stool ELISA based an monoclonal antibodies to the galactose-specific adhesin; *J. Infect. Dis.*, 1993, 167, 247-249.

6. Mann B.J., Burkholder B.V., Lockart L.A.: Protectionin a gerbil model of amebiosis by oral immunization with *Salmonella* by expressing the galactose-N-acetyl D-galactosamine inhibitable lectin of *E. histolytica*; *Vaccine*, 1997, 15, 659-663.
7. Mai Z., Samuelson J.: A new gene family (ariel) encodes asparagine-rich *Entamoeba histolytica* antigens, wich resemble amebic vaccine candidate serine-rich *E. histolytica* protein; *Infect. Immun.*, 1998, 66, 353-355.
8. Ohnishi K., Murata M., Okuzawa E.: Symptomatic amoebic colitic in a japanese homosexual AIDS patient; *Intern. Med.*, 1994, 33, 120-122.
9. Que X., Reed S.L.: The role of extracellular cysteine proteinases in pathogenesis of *Entamoeba histolytica* invasion; *Parasitol. Today*, 1997, 13, 190-194.
10. Quershi H., Ali A., Baqai R., Ahmed W.: Efficacy of a combined diloxamide furoate-metronidazole preparation in the treatment of amobiasis and giardiasis; *J. Int. Med. Res.*, 1997, 25, 167-170.
11. Ravdin J.I.: Intestinal disease caused by *E. histolytica*. În: *Amoebiasis: human infection by E. histolytica*; Radvin J.I. (coord.), Churchill-Livingstone, New York, 1988, 495-510.
12. Ravdin J.I.: *Entamoeba histolytica* (Amebiasis). În: *Principles and Practice of Infectious Disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2798-2810.
13. Reed S.L., Wessel D.W., Davis C.E.: *Entamoeba histolytica* infections and AIDS; *Am. J. Med.*, 1991, 90, 269-271.
14. Takahashi T., Gamboa-Dominguez A., Gomez-Mendez T.J.M. *et al.*: Fulminant amoebic colitis. Analysis of 55 cases; *Dis. Colon Rectum*, 1997, 40, 1362-1367.
15. Walderich B., Müller L., Bracha R. *et al.*: A new method for isolation and differentiation of native *E. histolytica* and *E. dispar* cystis from fecal samples; *Parasitol. Res.*, 1997, 83, 719-721.

Leishmanioza

Date generale

Leishmanioza este o infecție parazitară transmisă prin înțepătura flebotomului, la câine, rozătoare şi om. Leishmanioza este cunoscută din cele mai vechi timpuri, aşa cum atestă desenele de pe vasele de ceramică incaşe sau craniile cu urme de leishmanioză. Astăzi, leishmanioza interesează 12 milioane de oameni; se estimează că 1,5-2 milioane de noi cazuri survin anual (1-1,5 milioane de cazuri cu leishmanioză cutanată şi 500.000 leishmanioză viscerală). Distribuția geografică a leishmaniozei este limitată la regiuni tropicale şi temperate în care trăiesc flebotomii. Este endemică în 88 de țări (16 țări dezvoltate şi 72 țări în curs de dezvoltare). La nivel mondial, din totalul cazurilor de leishmanioză viscerală, 90% survin în Bangladesh, India, Brazilia şi Sudan; 90% din leishmanioza mucocutanată se întâlneşte în Bolivia, Brazilia, Peru, iar 90% din leishmanioza cutanată se înregistrează în Afganistan, Brazilia, Iran, Peru, Arabia Saudită şi Siria. Leishmanioza este favorizată de schimbările de mediu înconjurător prin despăduriri, extinderea sistemelor de irigații, construirea de baraje, urbanizarea şi migrarea populației neimune în zonele endemice. Aşa se explică de ce, în ultimii 10 ani, în zonele endemice s-a înregistrat o creştere importantă a numărului de cazuri de leishmanioză. Deşi raportarea este obligatorie, în 33 din cele 88 de țări afectate, un număr important de îmbolnăviri, mai ales forme asimptomatice, nu se raportează. Astfel, din 2 milioane cazuri noi estimate anual, sunt raportate oficial numai 600.000. Periodic apar epidemii cu letalitate ridicată de leishmanioză viscerală. În anii 1990, în Sudan, s-a înregistrat un exces de mortalitate de 100.000 de cazuri, iar în 1999, o epidemie cu peste 200.000 de cazuri a fost înregistrată în Afghanistan. Începând din 1990, au fost raportate co-infecții leishmanioză la persoane infectate cu HIV în 33 de țări.

Agentul etiologic

Leishmanioza este cauzată de protozoare din genul *Leishmania*, care cuprinde şapte specii patogene pentru om: *L. tropica, L. major, L. aethiopica, L. donovani, L. mexicana, L. braziliensis, L. peruviana*. Parazitul se prezintă sub două forme: amastigot şi promastigot; prima formă se găseşte la om şi la alte vertebrate. Este mic, rotund sau oval, măsurând 2-3 µm; este obligatoriu intracelular şi se găseşte în celulele reticuloendoteliale. Forma promastigotelă mobilă măsoară 15-25 µm/1,5-3,5 µm, are un nucleu central, un kinetoplast la polul anterior şi un flagel liber şi se găseşte în tubul digestiv al flebotomului. Flebotomul este o insectă mică, măsurând 3 mm; numai femela este hematofagă, cu activitate crepusculară. Trăieşte în crăpăturile caselor (specii endofile) sau crăpăturile copacilor (specii exofile). Se disting două genuri: genul *Phlebotomus* (genul lumii vechi) şi *Lutzomya* (genul lumii noi). Flebotomii se infectează în cursul unui prânz hematofag, absorbind monocitele sangvine sau histiocitele dermice conținând forma amastigot a parazitului. În intestin, leishmaniile se multiplică sub formă flagelată, promastigot, şi urcă în faringe, trompă, pe care le blochează. Femela hematofagă, înainte de înțepătură, evacuează conținutul digestiv bogat în paraziți prin vomă sau prin dejecte.

Procesul epidemiologic

Sursa de parazit o constituie omul, iar câinele, datorită coabitării cu omul, are un rol important, la care se asociază rozătoarele sălbatice, îndeosebi în Africa. **Modul de transmitere** este realizat prin înțepătura flebotomului femelă, infectată cu promastigotul, care este forma infecțioasă. În India şi Sudan, leishmanioza este o antroponoză, deoarece omul este sursa principală. Transmiterea interumană este asigurată de specii antropofile de *Phlebotomus*. În alte părți ale lumii,

leishmanioza este o zooantroponoză. Transmiterea de la animal la om are loc prin înțepătura flebotomului. Rareori, este posibilă transmiterea prin transfuzii de sânge, injectări accidentale de culturi de promastigoți, în laborator, congenital sau prin contact sexual.

Semne clinice de recunoaştere

Leishmanioza viscerală („kala-azar") este caracterizată prin febră neregulată, adeno-hepato-splenomegalie şi pancitopenie, fiind forma cea mai severă de leishmanioză care, netratată, duce la moarte. Perioada de incubație este de luni sau ani; pot să apară leziuni cutanate cronice care reclamă tratament lung şi costisitor. Leishmanioza viscerală are o evoluție fulminantă la persoanele HIV+. Începând din 1990, au fost raportate co-infecții de leishmanioză cu HIV în 33 de țări, ceea ce poate favoriza creşterea valorilor de morbiditate prin leishmanioză. Suprapunerea şi extinderea zonelor geografice de mare risc ale leishmaniozei şi infecției HIV sunt tot mai frecvente şi coincid cu răspândirea leishmaniozei care, din boală tipic rurală, se extinde în ariile urbane. Pacienții cu leishmanioză au o mare receptivitate la infecția cu HIV. Parazitoza accelerează debutul SIDA prin dublă acțiune: imunosupresie şi stimularea replicării virusului. Co-infecția Leishmania/HIV schimbă, de asemenea, formele asimptomatice de leishmanioză în forme simptomatice. În 1994, a fost creată o rețea de supraveghere, cu 13 instituții, pentru a monitoriza co-infecția Leishmania/HIV; obiectivul principal este îmbunătățirea detecției şi tratamentului. *Diagnosticul* este confirmat prin evidențierea parazitului în formele cutanate şi viscerale. Se practică: examenul direct, pe un prelevat cutanat sau puncție medulară (sternală la adult, tibială la copil); cultivare pe mediul geloză cu sânge la 27°C; se pot obține într-o săptămână forme promastigot şi inoculare la hamster, la care infecția este mortală în 3-6 luni. Anchetele seroepidemiologice sunt folosite pentru depistarea formelor asimptomatice. Tratamentul utilizează derivați de antimoniu pentavalent: glucantim şi pentostan, care se administrează în doză de 20 mg/kgc/zi, i.v. sau i.m. profund, timp de 20 de zile; diamidina (lomidina) i.m., doză de 4 mg/kgc, timp de 1-3 luni; amfotericina, i.v., în doză inițială de 0,1 mg/kgc, crescându-se lent până la 0,5-0,7 mg/kgc, doza totală fiind de 1-3 g.

Prevenție şi control

Cele mai eficiente sunt măsurile care asigură eliminarea surselor de paraziți şi a artropodelor implicate. În leishmanioză, în care omul este singura sursă, diagnosticul precoce şi tratamentul reduc morbiditatea şi mortalitatea, prin eliminarea surselor de paraziți şi a transmiterii. Astfel, prevenția şi combaterea sunt strâns legate. Limitele principale ale tratamentului constau în prețul crescut şi durata relativ lungă. Protecția individuală se asigură prin înlăturarea insectei vectoare cu ajutorul plaselor montate în jurul patului, impregnate cu insecticid şi folosirea repelenților. Combaterea leishmaniozei a ieşit învingătoare în unele țări, cum este China, unde leishmanioza viscerală a fost eliminată din Nord-Est, iar în Azerbaijan, Kazahstan, Turkmenistan şi Israel, leishmanioza viscerală a fost eliminată în zonele urbane.

Bibliografie

1. Alvar J. *et al.*: *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1997, 10, 298-304.
2. Berman J.D.: Human Leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24, 684-689.
3. Berman J.D.: Editorial response: U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis; *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 28, 49-54.
4. Bernier R. *et al.*: The lipophosphoglycan of *Leishmania donovani* up-regulates HIV-1 transcription in T cells through the nuclear factor – KB elements; *J. Immunol.*, 1998, 160, 2881-2885.
5. Herwaldt B.L.: Leishmaniasis; *Lancet*, 1999, 354, 1191-1194.
6. Herwaldt B.L., Berman J.D.: Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibo-gloconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies; *Am. Trop. Med. Hyg.*, 1992, 46, 296-300.
7. Jha T.K. *et al.*: Miltefosine, an oral agent for the treatment of Indian visceral leishmaniasis; *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 1795-1799.
8. Kenney R.T. *et al.*: Splenic cytokine responses in Indian kala-azar before and after treatment; *J. Infect. Dis.*, 1998, 177, 815-819.
9. Laguna F. *et al.*: Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimonate with amphotericin B; *AIDS*, 1999, 13, 1063-1066.
10. Magill A.J. *et al.*: Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm; *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1383-1386.
11. Meyerhoff A.: U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis; *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 28, 42-46.
12. Reed S.G.: Diagnosis of leishmaniasis; *Clin. Dermatol.*, 1996, 14, 471-475.
13. Sundar S. *et al.*: Rapid accurate field diagnosis of Indian visceral leishmaniasis; *Lancet*, 1998, 351, 563-566.
14. Weigle K., Saravia N.G.: Natural history, clinical evolution, and the host-parazite interaction in New World cutaneous leishmaniasis; *Clin. Dermatol.*, 1996, 14, 433-437.
15. *** Control of the leishmaniases; *Techn. Rep. Series*, 73, Geneva, şi *WHO*; 1990.

Tripanosomiaza americană

Date generale

Tripanosomiaza americană sau boala Chagas este o zooantroponoză cauzată de protozoarul flagelat *Trypanosoma cruzi*, care are tropism sangvin şi tisular, iar transmiterea la om se realizează prin insecte hematofage sau prin transfuzie de sânge. Vectorul este reprezentat de insecte hematofage, hemiptere, aparţinând genului *Triatoma* şi *Rhodnius*, fiind cunoscute în diferite ţări sub numele popular de „Vinchuca", „barbeiro", „chipo" etc. În 1901, Carlos Chagas, în Brazilia, a descoperit *T. cruzi* în intestinul vectorului şi a descris-o la om în 1909. *T. cruzi* este un protozoar al Continentului American; afectează 16-18 milioane de oameni. Boala Chagas este endemică în 21 de ţări; se întinde între 18° latitudine nordică (Texas) şi 39° latitudine sudică (Argentina de Nord), regiunile hiperendemice fiind Brazilia, Argentina, Bolivia, Paraguay şi Uruguay.

Agentul etiologic

T. cruzi se prezintă sub două forme: amastigot şi trypomastigot. Forma amastigot este mobilă, se găseşte în interiorul celulelor sistemului reticulohistiocitar şi în fibrele musculare, în special cele cardiace. Morfologia are aspect rotund sau oval, cu diametrul 2-4 µm, cu un nucleu, un kinetoplast şi un rhizoplast. Forma de trypomastigot este mobilă şi se găseşte în sângele periferic. Morfologic, apare sub forma literei C, măsoară 20 µm, are un nucleu central, un kinetoplast mare la polul posterior, o membrană ondulantă şi un flagel liber la polul anterior. *Ciclul biologic* începe o dată cu absorbirea de către vector a trypomastigotului, care apoi evoluează în intestinul posterior al acestuia şi devin forme infectante. În timpul prânzului hematofag, paraziţii sunt depozitaţi pe piele o dată cu fecalele, penetrează activ pielea sau mucoasele (conjunctiva) prin orificiul de înţepătură sau prin leziunile de grataj. Invadează apoi celulele histiocitare, în care se multiplică sub formă de amastigot. După ruperea celulei-gazdă, paraziţii trec în sânge sub formă de trypomastigoţi, unde nu se multiplică, dar se localizează în fibrele musculare striate ale scheletului, în muşchiul cardiac şi în tractusul gastrointestinal, sub formă de amastigot; se multiplică binar, formând pseudochisturi.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de omul şi animalele bolnave sau purtătoare ale parazitului (câini, pisici, iepuri, rozătoare mici, marsupiale). **Modurile şi căile de transmitere**. Parazitul se poate transmite *direct*, de la om la om sau prin contactul acestuia cu animalele bolnave sau purtătoare, inclusiv în condiţii de laborator. Uneori se poate crea riscul transmiterii prin transfuzie de sânge contaminat sau transplacentar. În mediul rural, există posibilitatea transmiterii prin insecte hematofage de tipul triatominelor, care hibernează în crăpăturile din pereţii şi acoperişurile caselor din zonele rurale sau de la periferia oraşelor. Migraţia rural/urban, survenită în America Latină în anii 1970-1980, a schimbat procesul epidemiologic tradiţional al bolii Chagas şi a transformat-o într-o infecţie urbană, al cărei agent etiologic poate fi transmis şi prin transfuzia de sânge. Între anii 1960 şi 1989, prevalenţa sângelui contaminat, în unele bănci de sânge, a variat între 1,7% şi 53% (Sao Paulo şi, respectiv, Santa Cruz, Brazilia), un procentaj mai mare decât al infecţiei cu HIV sau cu virusurile hepatitelor B şi C.

Semne clinice de recunoaştere

Se disting forme acute şi forme cronice. *Tripanosomiaza americană acută* survine la copii. Perioada de *incubaţie* variază între 5 şi 20 de zile. *Debutul* este marcat de apariţia, la locul inoculării, a unei inflamaţii locale (chagoma), la cel puţin o săptămână după invazia parazitului. Dacă poarta de intrare este conjunctiva, se observă un complex oftalmo-ganglionar (semnul Romana), constând dintr-un edem palpebral unilateral indolor, însoţit de conjunctivită şi de o inflamaţie difuză a ganglionilor limfatici. *Perioada de stare* este caracterizată prin: prezenţa unei febre neregulate, remitente, stare generală alterată, afectarea miocardică este tradusă prin dureri precordiale, dispnee de efort, tulburări de ritm (bradicardie sau tahicardie), modificări ale EKG. Se asociază poliadenopatiile, hepatosplenomegalia, tulburările digestive (gastroenterită) şi cele nervoase (meningoencefalită). În mod obişnuit, faza acută, care durează 20-30 de zile, este asimptomatică. Evoluţia este benignă. În 10% dintre cazuri poate surveni decesul prin complicaţii cardiace sau neurologice şi 1/3 dintre cazurile acute trec în forma cronică, după 10-20 ani, cauzând modificări ireversibile ale inimii, esofagului şi colonului, cu dilatarea acestora. *Tripanosomiaza americană cronică* apare după o perioadă de latenţă de luni şi ani de zile; aproximativ 27% dintre cei infectaţi dezvoltă simptome cardiace care pot duce la moarte subită, 6% digestive, în special megaviscere, şi 3% vor prezenta implicarea sistemului nervos periferic. Tulburările cardiace se exprimă prin palpitaţii, aritmie, dureri precordiale, insuficienţă cardiacă cu hipertrofie ventriculară stângă sau globală, iar decesul poate surveni prin asistolie progresivă, accidente tromboembolice. Manifestările gastrointestinale se datorează megacolonului şi megaesofagului; pacienţii cu megacolon prezintă dureri abdominale şi constipaţie cronică, iar cei cu megaesofag semnalează disfagie şi regurgitaţii. Nu există un tratament eficient pentru aceste cazuri. *Diagnosticul clinic şi epidemiologic* poate fi sugestiv. În zonele endemice, simptomele tipice pot fi de ajutor în forma acută a bolii. *Diagnosticul parazitologic* este posibil în formele acute şi constă în evidenţierea parazitului prin: examenul picăturii groase; inocularea sângelui la cobai sau şoarece; însămânţarea pe mediul NNN şi xenodiagnostic (singura metodă indicată în formele cronice), care constă în aplicarea pe tegumentul pacientului a unor nimfe de triatome neinfectate; la 15-30 zile după prânzul hematofag se examinează materiile fecale pentru evidenţierea parazitului. Acest test este pozitiv la 50% din cazurile de infecţie cronică. *Diagnosticul imunologic* este indicat în formele cronice şi constă în evidenţierea anticorpilor în ser prin IFI,

hemaglutinare indirectă (IHA) şi ELISA. Anchetele seroepidemiologice se practică în ariile endemice, pentru triajul femeilor gravide şi al donatorilor de sânge şi pentru examenul purtătorilor sănătoşi.

Prevenţia

Măsurile de *prevenţie generală* urmăresc realizarea întreruperii transmiterii vectoriale prin utilizarea insecticidelor pentru locuinţe şi protecţie individuală, la care se asociază plasele pentru ţânţari şi repelenţii. Prevenirea transmiterii prin transfuziile de sânge implică practicarea *screening*-ului donatorilor de sânge, care este obligatorie în toate ţările endemice. În general însă, este iluzorie încercarea de scădere a incidenţei acestei parazitoze acţionându-se asupra unei game variate de surse de paraziţi şi asupra unor vectori care sunt puţin sensibili la insecticide.

Bibliografie

1. Crovato F., Rebora A.: Chagas disease: A potential problem for Europe?; *Dermatology*, 1997, 195, 184.184.
2. Freilij H., Altcheh J.: Congenital Chagas disease. Diagnostic and clinical aspects; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 551-555.
3. Gurtler R.E., Cohen J.E., Cecere M.C. *et al.*: Influence of humans and domestic animals on the household prevalence of *Trypanosoma cruzi* in *Triatoma infestans* populations in northwest Argentina; *J. Med. Entomol.*, 1998, 35, 99-103.
4. Hagar J.M. Rahimtoola S.H.: Chagas' heart disease; *Curr. Probl. Cardiol.*, 1995, 20, 825-924.
5. Kirchhoff L.V.: American trypanosomiasis (Chagas' disease); *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1996, 25, 517-533.
6. Kirchhoff L.V.: *Trepanosoma species* (American Trypanosomiasis, Chagas' Disease): Biology of Trypanosomies. În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2845-2853.
7. Kobaysi S., Mendes E.F., Rodrigues M.A.M., Franco M.F.: Toxic dilatation of the colon in Chasas' disease; *Br. J. Surg.*, 1992, 79, 1202-1203.
8. Leiby D.A., Read E.J., Lenes B.A. *et al.*: Seroepidemiology of *Trypanosoma cruzi* etiologic agent of Chagas' disease, in U.S. blood donors; *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 1047-1052.
9. Monacayo A.: Progress toward elimination of transmission of Chagas' disease in Latin America; *World Health Stat Q*, 1997, 50, 195-198.
10. Oliveira R.B., Troncon L.E., Dantas R.O., Menghelli U.G.: Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease; *Am. J. Gastroenterol*, 1998, 93, 884-889.
11. Parada H., Carasco H.A., Anez N. *et al.*: Cardiac involvemenet is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study; *Int. J. Cardiol.*, 1997, 60, 49-54.
12. Schmmunis G.A.: *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas' disease: status in the blood supply in endemic and nonendemic countries; *Transfusion*, 1991, 31, 547-557.
13. Schmmunis G.A., Zicker F., Moncayo A.: Interruption of Chagas' disease transmission through vector elimination; *Lancet*, 1996, 348, 1171-1172.
14. Tanowitz H.B., Kirchhoff L.V., Simon D. *et al.*: Chagas' disease; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1992, 5, 400-419.
15. *** Chagas' disease: interruption of transmission Brazil; *Weekly Epidemiol. Rec.*, 1997, 72, 1-8.
16. *** Chagas' disease: interruption of transmission, Uruguay; *Weekly Epidemiol. Rec.*, 1998, 73, 1-4.

Tripanosomiaza africană

Date generale

Tripanosomiaza africană, cunoscută sub numele de boala somnului, este o afecţiune febrilă, cauzată de un flagelat sangvin, *Trypansoma brucei*, transmis de glosine (musca tse-tse). Maladia era cunoscută încă de pe vremea comerţului cu sclavi, când africanii cu adenopatii cervicale erau excluşi de la vânzare, fiindcă se ştia că vor muri. În secolul XX au evoluat epidemii severe: din 1896 până în 1906 în Uganda şi bazinul Congo şi în 1920, cu cea mai largă cuprindere. Alte epidemii au fost semnalate în 1960 şi 1970, care însă au fost combătute prin măsuri de supraveghere epidemiologică. O dată cu abandonarea sistemului de control, boala a reapărut, cu o incidenţă în creştere alarmantă, constituind astăzi o importantă problemă de sănătate populaţională. *T. brucei* (T.b.) a fost descoperită în 1895 de către Bruce, la caii şi vitele suferind de nagana. Ford, în 1902, a evidenţiat forme de trypanosoma mobile în sângele unui om febril. Acest parazit a fost numit de Dutton, în 1902, *T. gambiense*. Kleine a demonstrat dezvoltarea parazitului la vector, musca tse-tse.

Agentul etiologic

Boala somnului este cauzată de două specii: *Trypanosoma brucei gambiense*, în Africa Centrală şi de Vest şi *Trypanosoma brucei rhodesiense*, în Africa de Est. Infecţia cu *T.b. gambiense* are o evoluţie lentă, cronică, de câţiva ani, iar cea cu *T.b. rhodesiense* este acută şi durează câteva săptămâni sau luni. Ambele tipuri de boală, netratate, duc la deces. Cele două specii, deşi distincte prin repartiţia geografică, determină manifestări clinice similare. Artropodul vector şi sursa sunt reprezentate de musca tse-tse din genul *Glossina*, prezentă numai în Africa, ambele sexe fiind

hematofage. *T.b. gambiense* are ca vector *G. palpalis, G. tachinoides* şi *G. fuscipes*, care trăiesc pe malurile apelor şi în zone joase, împădurite, iar *T.B. rhodesiense* are ca vector *G. morsitans, G. pallidipes, G. swinmertoni*, întâlnite în zona de savană, afectând pescarii, vânătorii, crescătorii de vite, colectorii de miere sau lemne de foc etc. *T. brucei* este un protozoar flagelat extracelular; se găseşte în sânge, ganglioni limfatici şi în lichidul cefalorahidian. Tripanosomele pot evita sistemul imunitar al gazdei datorită existenţei a peste 1.000 de variante antigenice.

Procesul epidemiologic

Boala somnului este *endemică* în 35 de ţări din Africa Sud-sahariană, în ariile de răspândire a glosinelor (15° latitudine nordică şi 29° latitudine sudică). Aproximativ 60 milioane de oameni trăiesc în zonele cu risc. Nu se poate vorbi de o mare endemie; însă, din cauza gravităţii bolii, ea constituie un risc deosebit pentru sănătatea şi viaţa oamenilor. Boala somnului, graţie campaniilor de depistare şi tratament întreprinse, a devenit foarte rară în anii 1958-1960. În 1977-1978, în ţările din Africa supravegheate de OCCGE (Organizaţia de Coordonare Contra Marilor Endemii) s-a constatat reemergenţa bolii în Mali, Coasta de Fildeş şi Volta Superioară, Congo, Camerun, Gabon, Ciad. Incidenţa bolii este greu de apreciat, din pricina faptului că evoluează în zone inaccesibile programelor de supraveghere şi control; programele de depistare în zonele cu risc crescut, urmate de tratament, au un impact redus; sunt raportate numai cazurile înregistrate în centrele speciale de tratament, unde lipsesc formele asimptomatice. În anul 1999, s-au raportat 40.000 cazuri, dar numai 3-4 milioane dintre oamenii din cele 60 de ţări expuse au fost supuşi unui *screening* activ sau au avut acces la centrele de sănătate dotate cu mijloace de diagnostic şi tratament. Morbiditatea cea mai mare a fost înregistrată în Congo, interesând în unele provincii peste 70% din populaţie. O evoluţie epidemică progresivă a fost constatată în Sudan, Coasta de Fildeş şi Guineea. În celelalte ţări din Africa de Vest, s-au înregistrat puţine cazuri şi se aplică un program de supraveghere a zonelor cu risc ridicat. Infecţia cu *T.b. rhodesiense* evoluează epidemic în Tanzania şi Uganda, unde în ultimii ani a crescut numărul de cazuri tratate în stadiul II al bolii, cu eşecuri terapeutice între 15 şi 30%.

Semne clinice de recunoaştere

Glosinele sunt insecte hematofage, transmit parazitul prin înţepătura de la un individ parazitat la altul receptiv. Tripanosomele ingerate parcurg, în tubul digestiv al insectei, modificări morfologice trecând prin stadiile de amastigot, promastigot, epimastigot, tripomastigot, ultimul fiind infectant pentru om. Paraziţii se multiplică prin diviziune binară, longitudinală în glandele salivare. Durata ciclului biologic al parazitului la insecta vectoare este de 20 de zile. Glosinele, o dată infectate cu tripanosome, rămân infecţioase toată viaţa (1-6 luni). Infecţia începe cu înţepătura insectei, urmată de formarea unui şancru. În timpul primului stadiu (de generalizare) există un număr redus de semne, cu excepţia hipertrofiei ganglionilor limfatici cervicali (semnul Winterbottom). Tripanosomele se multiplică în sânge şi limfă (stadiu limfo-sangvin). Acest stadiu poate să dureze câţiva ani (*T.b. gambiense*) ori câteva săptămâni sau luni (*T.b. rhodesiense*). Stadiul al doilea începe când parazitul străbate bariera hematoencefalică şi invadează sistemul nervos central, după care apar tulburări, modificări de comportament, tulburări de sensibilitate, modificări de tonus muscular şi se instalează somnolenţa diurnă, cu insomnie nocturnă. Se asociază variate alte simptome, somnolenţa devine continuă şi este urmată de comă şi deces. *Diagnosticul parazitologic* de certitudine constă în evidenţierea tripanosomelor în ganglioni limfatici, sânge sau în LCR, prin: examen direct microscopic (preparat proaspăt, picătură groasă, frotiu, coloraţie Giemsa); inoculare la şoareci/şobolani şi cultivare. *Diagnosticul serologic* asigură decelarea anticorpilor în ser, la 2-3 săptămâni de la infecţie, prin IHA, IFA, ELISA. Pentru *screening*-ul populaţional al infecţiei cu *T.b. gambiense* se utilizează un test simplu de aglutinare pe card (CATT). În LCR, anticorpii specifici sunt decelaţi prin IFA şi ELISA.

Prevenţie şi control

Măsurile de prevenţie şi control se asociază incluzând diagnosticarea şi tratarea indivizilor, sursa de paraziţi şi dezinsecţia pentru distrugerea glosinelor. Tratamentul bolnavilor, în *stadiul I*, se va realiza cu pentamidină, în doză de 3-4 mg/kgc/zi, i.m., timp de 7-10 zile; suramin, 20 mg/kgc, 5 injecţii i.v., la intervale de 5-7 zile. În *stadiul II* de boală se foloseşte melarsoprol 3,6 mg/kgc, o singură injecţie/zi, timp de 3-4 zile, cu repetare după o săptămână, cu atenţie pentru că la 10% din cazuri pot să apară encefalopatii reactive. Nu există încă un medicament pentru prevenirea transmiterii prin transfuzie de sânge. Tratamentul este foarte dificil, mai ales în stadiul neurologic. Medicamentele se găsesc în cantităţi insuficiente, sunt greu de administrat şi pot determina moartea. Se estimează că 3-5% dintre bolnavii aflaţi în ultimul stadiu de boală mor din cauza tratamentului.

Bibliografie

1. Borst P., Rudenko G., Blundell P.A. *et al.*: Mechanisms of antigenic variation in African trypanosomiosomes; *Behring Inst. Mitt.*, 1997, 99, 1-15.
2. Donelson J.E., Hill K.L., El-Sayed N.M.A.: Multiple mechanisms of immune evasion by African trypanosomes; *Mol. Biochem. Parasitol.*, 1998, 91, 51-56.
3. Holmes P.H.: New approaches to the integrated control trypanosomiasis; *Vet. Parasitol.*, 1997, 71, 121-135.
4. Kanmogne G.D., Asonganyi T., Gibson W.C.: Detection of *T. brucei gambiense* in serologically positive but aparasitemic sleeping-sickness suspects in Cameroon, by PCR; *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1996, 90, 475-483.
5. Kirchhoff L.V.: Agents of African Trypanosomiasis (Sleeping sickness). În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*, Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2853-2858.

6. Molyneaux D.H.: Vector-borne parasitic diseases – an overview of recent changes; *Int. J. Parasitol.*, 1998, 28, 927-934.
7. Odiit M., Kansiime F., Enyaru J.C.: Duration of symptoms and case fatality of sleeping sikness caused by *T. brucei rhodesiense* in Tororo, Uganda; *East Afr. Med. J.*, 1997, 74, 792-795.
8. Sternberg J.M.: Immunobiology of African tryponosomiasis; *Chem. Immunol.*, 1998, 70, 186-199.
9. Van-Meirvenne N.: Diagnosis of human African trypanosomiasis; *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1992, 72, Suppl.1, 53-56.
10. *** Drugs for parasitic infections; *Med. Lett. Drugs Ther.*, 1998, 40, 1-12.

Trichomoniaza

Date generale

Trichomoniaza este o boală cauzată de *Trichomonas vaginalis*, care se transmite sexual, parazit, şi care a fost descoperit de Donne în 1837 ca fiind specific omului. Trichomoniaza este, probabil, cea mai comună boală cu transmitere sexuală, răspândită în întreaga lume; la nivel mondial se estimează existenţa a 170 milioane de bolnavi, mai ales femei cu multipli parteneri sexuali. În SUA, anual, 3 milioane de femei sunt infectate. În ultimii ani, incidenţa trichomoniazei este în declin în SUA şi Europa de Vest, posibil datorită utilizării metronidazolului în tratamentul vaginitelor bacteriene. Trichomoniaza este raportată la 17% dintre femeile HIV pozitive.

Agentul etiologic

Trichomonas vaginalis are un singur stadiu, reprezentat de trofozoit, care are formă ovalară sau piriformă, măsoară 7-23 µm, are un nucleu, 3-5 flageli la polul anterior, o membrană ondulantă şi un axostil. Trofozoitul parazitează vaginul sau uretra şi este distrus prin desicaţie.

Procesul epidemiologic

Sursa de parazit este reprezentată numai de omul bolnav sau purtător de trofozoit, care este elementul infectant. **Modurile şi căile de transmitere.** Parazitul se transmite venerian de la femeie la bărbat şi, ulterior, la alte femei. La nou-născut, *T. vaginalis* se transmite în timpul pasajului prin canalul de naştere. Rareori este posibilă transmiterea neveneriană, prin apa de baie, lenjerie, prosoape, capacul WC-ului etc., pe care trofozotiul supravieţuieşte câteva ore, favorizat de mediul umed.

Semne clinice de recunoaştere

După o *incubaţie* variabilă de 5-28 de zile, *T. vaginalis* determină, la femei, o vaginită manifestată clinic prin leucoree, însoţită de prurit vulvar şi dispareunie. Secreţia vaginală are un aspect caracteristic: spumoasă, aerată, de culoare galben-verzuie, iar pruritul vulvar se instalează precoce şi se însoţeşte de o senzaţie de arsură. Examenul ginecologic este dureros; mucoasa vaginală este inflamată şi prezintă zone hemoragice caracteristice. La bărbaţi, trichomoniaza este asimptomatică. Numai 5-10% dintre bărbaţii infectaţi prezintă semne de uretrită subacută, cu secreţie uretrală redusă cantitativ şi care apare sub formă de „picătură matinală", prezentă la nivelul meatului. Formele clinice asimptomatice ale bărbatului favorizează diseminarea infecţiei. Există importante dificultăţi în diferenţierea clinică a diferitelor infecţii vaginale. *Diagnosticul parazitologic* constă în evidenţierea parazitului prin examen microscopic, pentru care la femei se practică examinarea secreţiei vaginale (preparat proaspăt sau frotiu colorat MGG), iar la bărbat parazitul poate fi evidenţiat în secreţia uretrală.

Prevenţia

Măsurile generale de prevenţie se referă la educaţia pentru autoprotecţie a populaţiei cu risc crescut şi în special la prostituate, la care se adaugă depistarea şi tratarea precoce a formelor tipice şi atipice de boală. La nivel populaţional, se vor promova comportamentele sexuale care presupun evitarea contactului cu persoane infectate şi utilizarea, în cursul relaţiilor sexuale extraconjugale, a prezervativului. *Prevenţia specială* şi cea *specifică* nu au un loc deosebit în evitarea riscului de infecţie cu *T. vaginalis*.

Bibliografie

1. Barbone F., Austin H., Louv W.C. *et al.*: A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis, and bacterial vaginosis; *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, 163, 510-514.
2. Borchardt K.A., Al-Haraci S., Maida N.: Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in a male sexually transmitted disease clinic population by interview, wet mount microscopy, and the In Pouch TV test; *Genitourin Med.*, 1995, 71, 405-406.
3. Danesh I.S., Stephen J.M., Gorbach J.: Neonatal *Trichomonas vaginalis* infection; *J. Emerg. Med.*, 1995, 13, 51-54.
4. Graves A., Gardner W.A. jr.: Pathogenicity of *Trichomonas vaginalis*; *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1993, 36, 145-152.
5. Herzberg A.J., Silverman J.F.: Detection of *Trichomonas vaginalis* in endocervical and ectocervical smears; *Diagn. Cytopathol.*, 1996, 14, 273-276.
6. Krieger J.N.: Trichomoniasis in men: Old issues and new data; *Sex. Transm. Dis.*, 1995, 22, 83-96.

7. Laga M., Manoka A., Kivuvu M. *et al.*: Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women ; *AIDS*, 1993, 7, 95-102.
8. Lossick J.G., Kent H.L.: Trichomoniasis: Trends in diagnosis and management; *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991, 165, 217-1222.
9. Pastorek J.G.I.I., Cotch M.F., Martin D.H. *et al.*: Clinical and microbiological correlates of vaginal trichomoniasis during pregnancy; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 23, 1075-1080.
10. Petrin D., Delgaty K., Garber G.: Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1998, 11, 300-317.
11. Reynolds M., Wilson J.: Is *Trichomonas vaginalis* still a marker for other sexually transmitted infections in women? în *Int. J. STD. AIDS*, 1996, 1, 131-132.
12. Ross J.D., Scott G.R., Busuttil A.: *Trichomonas vaginalis* infection in prepubertal girls; *Med. Sci. Law*, 1993, 33, 83-85.
13. Sorvillo F., Kovacs A., Kerndt P. *et al.*: Risk factors for trichomoniasis among women with human immunodeficiency virus S(HIV) infection at a public clinic in Los Angeles County, California: Implications for HIV prevention; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1998, 58, 495-500.
14. Wasserheit J.N.: Epidemiological synergy: Interrelationship between HIV infection and other STDs; *Sex. Transm. Dis.*, 1992, 19, 61-77.
15. Wolner-Hanssen P., Krieger SJ.N., Stevens C.E. *et al.*: Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis; *JAMA*, 1989, 264, 571-576.
16. *** Centers for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases; *MMWR*, 1998, 47, 52.

Giardioza

Date generale

Giardioza este o boală gastrointestinală cauzată de un protozoar flagelat *Giardia intestinalis*, cunoscut şi sub numele de *Giardia lamblia*, cu răspândire universală. Parazitul a fost observat de Leewenhoek (1681), în timp ce îşi examina propriul scaun, iar în 1859, Lambl îl descrie şi îl denumeşte *Giardia lamblia*. Giardioza este endemică în ţările în curs de dezvoltare, unde interesează în special copiii, 15-20% fiind întâlnită încă din primii ani de viaţă ai copilului, cu infestare intensivă până la vârsta de 10 ani. În SUA şi alte ţări dezvoltate, giardioza survine uneori sub formă de epidemii, prin consum de apă sau alimente infestate.

Agentul etiologic

Giardioza este cauzată de *Giardia intestinalis*, cu habitat în intestinul subţire şi cu două stadii de evoluţie: trofozoit şi chist. Ciclul începe cu ingestia chistului care eliberează în duoden trofozoiţii (din faţă au aspect de zmeu, iar din profil au aspect de corn, măsoară 10-20 µm/10-15 µm şi au 8 flageli) care se ataşează la suprafaţa endoteliului intestinal cu ajutorul discului adeziv ventral şi apoi se reproduc prin diviziune binară. Mecanismul de declanşare al închistării este neclar, dar în urma lui rezultă o formă inactivă, rezistentă la condiţiile de mediu înconjurător: chistul (ovalar, măsurând 11-14 µm/7-10 µm, cu resturi de flageli în citoplasmă) care este excretat prin materiile fecale. Prin analiza proteinelor şi ADN-ului, s-au descris mai multe tipuri de *G. lamblia*, tipul de tulpină nu este însă asociat cu severitatea bolii.

Procesul epidemiologic

Sursa şi modul de transmitere. Omul este principala sursă de agent patogen, iar animalele domestice şi sălbatice (pisici, câini, castori) pot constitui surse secundare. *Modul direct* se realizează prin ingestie de chisturi; doza infectantă este de 1-10 chisturi. Acest mod se întâlneşte la persoane care trăiesc în condiţii de igienă deficitare (creşe, grădiniţe, închisori, încăperi pentru refugiaţi), unităţi de asistenţă medico-socială (deficienţi psihomotori, boli cronice), în aziluri de handicapaţi mentali, relaţii în colective de homosexuali. *Modul indirect* include transmiterea prin consum de apă sau alimente contaminate şi mâini neigienizate. Situaţii cu asemenea riscuri se întâlnesc la voiajori, lucrătorii din salubritate etc. **Receptivitatea** este crescută la imunodeficienţi, malnutriţi, copii cu aclorhidrie şi agamaglobulinemie. **Formele de manifestare a procesului epidemiologic.** Giardioza survine în mod obişnuit sporadic, iar uneori pot fi semnalate epidemii prin consumul de apă, scăldatul în apa contaminată sau prin alimente contaminate. În zonele temperate, giardioza este sezonieră, cele mai multe cazuri se înregistrează la începutul toamnei. În SUA, giardioza este una dintre cele mai obişnuite cauze ale epidemiilor asociate cu activităţile recreative legate de apă, fapt explicat prin doza infectantă redusă.

Semne clinice de recunoaştere

Giardioza se manifestă ca o boală diareică care debutează după o *incubaţie* de 3-25 zile (în medie 7-10 zile), cu diaree care poate fi însoţită de flatulenţă, dureri abdominale, greaţă, anorexie. În mod normal, boala durează 1-2 săptămâni; există şi forme cronice cu durata de luni şi ani. Mecanismul de producere a giardiozei este necunoscut. Producerea unei toxine, obstrucţia mecanică a suprafeţei de absorbţie intestinală, ca şi relaţia sinergică cu flora intestinală au fost considerate ca mecanisme patogenice. Giardioza este frecvent asimptomatică, în special la persoanele cu infecţii anterioare. Chisturile de giardia se excretă în scaun, intermitent, săptămâni sau luni, favorizând răspândirea

acestora. La 40% dintre bolnavii cu giardioză se constată intoleranţă – cel mai frecvent la lactoză. Infecţiile cronice mai frecvente, la adulţi, determină malabsorbţie şi pierderea în greutate, iar terapia este dificil de realizat. *Diagnosticul parazitologic* de confirmare constă în evidenţierea, prin examen microscopic, a chisturilor în scaunul format, şi a trofozoiţilor în scaune diareice, lichid duodenal sau biopsii jejunale. În giardioza cronică se recomandă trei examene coproparazitologice, repetate la interval de două zile. Probele de materii fecale sunt examinate imediat după recoltare sau după conservare cu formol 19% sau polivinil alcool. Aproximativ 85% dintre cazuri pot fi diagnosticate prin examenul unei singure probe de materii fecale. Concentrarea materiilor fecale (prin centrifugare, după tratare prealabilă cu formoleter) sporesc şansele de evidenţiere a parazitului. Depistarea trofozoiţilor în lichidul duodenal se practică atunci când examenul coproparazitologic, repetat, este negativ. Se utilizează, în mod obişnuit, trei procedee: enterotest, endoscopie cu aspiraţie şi endoscopie cu biopsie. Ultimul procedeu este indicat în cazurile grave. Detectarea antigenului giardia, prin tehnica ELISA, este o metodă sensibilă şi specifică, dar costisitoare.

Prevenţia

Prevenţia generală presupune cunoaşterea şi evitarea modurilor şi căilor de transmitere a chiştilor de giardia de către populaţia generală şi, în mod deosebit, de către grupurile cu risc, igienizarea individuală şi evitarea consumului de alimente şi apă contaminată, ca şi folosirea apelor neigienizate pentru agrement. În cazul deplasării în zone endemice, măsurile de autoprotecţie pot evita contaminarea. *Prevenţia specială* poate apela la utilizarea unor produse ca metronidazolul, furazolidonul, tinidazolul, albendazolul, paromomicina etc., în formele individuale sau asociate. *Prevenţia specifică*, cu vaccinuri, continuă a fi un deziderat.

Bibliografia

1. Baruch A.C., Isaac-Renton J., Adam R.D.: The molecular epidemiology of *Giardia lamblia*: a sequence-based approach; *J. Infect. Dis.*, 1996, 174, 233-236.
2. Brannan D.K., Greenfield R.A., Owen W.L. *et al.*: Protozoal colonization of the intestinal tract in institutionalized Romanian children; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 22, 456-461.
3. Bryan R.T., Pinner R.W., Berkelman R.L.: Emerging infections diseases in the USA; *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1994, 740, 346-361.
4. Chute C.G., Smith R.P., Baron J.A.: Risk factors for endemic giardiasis; *Am.J. Publ. Health.*, 1987, 77, 585-588.
5. Dutta A.I., Phadke M.A., Bagade A.C. *et al.*: A randomized multicenter study to compare the safety and efficacy of albendazole and metronidazolein the treatment of giardiasis in children; *CMAJ*, 1987, 136, 1179-1182.
6. Esfandiari A., Swartz J., Teklehaimanot S.: Clustering of giardiasis among AIDS patients in Los Angeles County; *Cell. Mol. Biol.*, 1997, 43, 1077-1083.
7. Hill D.R.: *Giardia lamblia*. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2888-2894.
8. Hopkins R.S., Juranek D.D.: Acute giardiasis: an improved clinical case definition for epidemiologic studies; *Am. J. Epidemiol.*, 1991, 133, 402-107.
9. Isaac-Renton J.L., Cordeiro C., Sarafis K., Shahriari H.: Characterization of *Giardia duodenalis* isolates from a waterborne outbreak; *J. Infect. Dis.*, 1993, 167, 431-440.
10. Kramer M.H., Herwaldt B.L., Craun G.F. *et al.*: Surveillance for water-borne disease outbreaks – United States, 1993-1994; *MMWR*, 1996, 45, SS-1, 25-47.
11. Lengerich E.J., Addiss D.G., Juranek D.D.: Severe giardiassis in the United States; *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 18, 760-763.
12. Marshall M.M., Naumovitz D., Ortega Y.R., Sterling C.R.: Waterborne protozoan pathogens; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1997, 10, 67-85.
13. Ortega Y.R., Adam R.D.: Giardia: overview and update; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25, 545-550.
14. Soliman M.M., Taghi-Kilani R., Abou-Shady A.F.: Comparison of serum antibody response to *Giardia lamblia* of symptomatic and asymptomatic patients; *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1998, 58, 232-239.
15. Steiner T.S., Thielman N.M., Guerrant R.L.: Protozoal agents: what are the dangers for the public water supply?; *Ann. Rev. Med.*, 1997, 48, 329-342.
16. Taylor G.D., Wenman W.M., Tyrrell D.L.J.: Combined metronidazole and quinacrine hydrochloride therapy for chronic giardiasis; *CMAJ*, 1987, 136, 1179-1180.
17. Wallis P.M., Erlandsen S.L., Isaac-Renton J.L. *et al.*: Prevalence of *Giardia spp.* isolated from drinking water in Canada; *Appl. Environ. Microbiol.*, 1996, 62, 2789-2797.

Pneumocistoza

Date generale

Pneumocistoza sau pneumonia interstiţială plasmocitară este o boală gravă cauzată de *Pneumocystis carinii*; survine, aproape în exclusivitate, la sugari (prematuri, malnutriţi, polispitalizaţi), copii şi adulţi imunodeficienţi. *P. carnii* a fost descoperit în 1909, de Charles Chagas şi interpretat eronat ca tripanosomă. În 1912, Delanoes îl evidenţiază la şobolan, implicându-l drept agent etiologic şi îl denumeşte în memoria unui cercetător ceh, Carinii. Parazitul a fost implicat, abia în 1942, de Van der Meer Brug ca agent etiologic al pneumoniei interstiţiale cu plasmocite. Începând din anii '60, este raportat frecvent ca agent cauzal al pneumoniei la gazdele imunocompromise. Descoperirea unor agenţi medicamentoşi eficienţi a scăzut interesul pentru *P. carinii*. În anii '80, creşterea dramatică a incidenţei pneumocistozei, asociată cu infecţia HIV, sporeşte atenţia faţă de *P. carinii*, care devine problemă majoră de sănătate publică, deoarece, cu toate progresele înregistrate în reducerea frecvenţei pneumoniei cu *P. carinii*, aceasta rămâne cea mai importantă infecţie oportunistă la bolnavii cu SIDA.

Agentul etiologic

Pneumocystis carinii este un organism eucariot unicelular, cu o poziţie taxonomică incertă, fiind considerat, în ultimii ani, mai apropiat de fungi decât de protozoare. Această concluzie se bazează pe studii recente de ultrastructură cu analiza secvenţei genelor care codifică dihidrofolat-reductaza, thimidilat-sintetaza, β-tubulina şi adenozin-trifosfataza, asemănătoare fungilor, dar cu prezenţa factorului 3 de elongaţie (factor necesar sintezei proteice), demonstrat numai la fungi, a β-1, 3 glucanului în peretele celular şi sensibilitatea la inhibitorii β-glucanului, folosiţi ca medicamente antifungice. Studiile filogenetice au sugerat înrudirea cu *Ascomicetae* şi *Basidiomicetae*. Totuşi, *P. carinii* se deosebeşte de fungi prin absenţa ergosterolului din membrana plasmatică; de aici ineficienţa antifungicelor care au ca ţintă biosinteza ergosterolului şi nu cultivă *in vitro*, asemănător fungilor. Morfologic, se pot descrie trei stadii de dezvoltare a *P. carinii* cu habitat extracelular: trofozoit, prechist, chist. *Trofozoitul* (forma trofică) este unic (1-4 μm), pleomorf, în coloraţia Giemsa, nucleul este roşu, citoplasma bleu. În faza asexuată a ciclului biologic, trofozoitul se multiplică prin diviziune binară. În faza sexuată, formele trofice haploide se conjugă şi formează zigotul diploid, care devine prechist sau sporocist (diametru 4-6 μm); la microscopul optic, în acest stadiu, este dificil de diferenţiat de alte stadii. *Prechistul* suferă un proces de meioză, apoi mitoză şi se transformă în *chist*, cu perete gros (diametru 5-8 μm) sau spor ce conţine 8 corpi haploizi intrachistici. La *P. carinii*, au fost identificate două grupuri de antigene majore: *glicoproteina majoră*, de suprafaţă (MSG) sau gpA, de 95-140 kDa, înalt imunogenă, care poate determina un răspuns protectiv la unele modele animale. Studii recente au sugerat că MSG suferă variaţii antigenice, mecanism important prin care *P. carinii* ocoleşte răspunsul imun al gazdei. MSG facilitează interacţiunea cu celula gazdă prin aderenţa proteinelor matrice extracelulare (fibronectin, vitronectin, probabil laminin), proteina A şi D de suprafaţă şi receptorul manoză. Al doilea complex antigenic major este *glicoproteina din peretele celular*, cu greutate moleculară 35-45 kDa, care nu a fost încă purificată; stimulează un răspuns imun şi poate servi ca un important marker al infecţiei cu *P. carinii*.

Procesul epidemiologic

P. carinii este un agent patogen cosmopolit. Se întâlneşte frecvent la rozătoare, canide, equinide şi primate. Starea de boală survine în condiţii de imunodepresie. Este o infecţie oportunistă, cu cele mai mari implicaţii la pacienţii cu SIDA. **Sursa de agent patogen** este reprezentată de omul bolnav sau purtător. Specificitatea înaltă, pentru o anumită gazdă, face puţin probabilă transmiterea *P. carinii* de la animale la om. Forma infectantă este reprezentată de chistul matur, care conţine opt corpi intrachistici. **Modurile şi căile de transmitere.** Transmiterea la om survine prin inhalarea chisturilor mature. Infecţia prin aerul contaminat reprezintă calea majoră de transmitere a *P. carinii*. Nu s-a putut demonstra transmiterea parazitului de la om la om, totuşi, faptul că în colectivităţile de copii mici, mai ales în cele de nou-născuţi, apar forme de manifestare epidemică, permite ipoteza unei astfel de transmiteri. Transmiterea congenitală este rară, ca şi cea prin laptele contaminat. **Receptivitatea.** Infecţia cu *P. carinii* survine la prematuri, distrofici, copii cu imunodeficienţă primară, pacienţi trataţi cu imunosupresive, receptori de transplanturi şi pacienţi cu malnutriţie proteică (kwashiorkor). **Manifestarea procesului epidemiologic.** Infecţia cu *P. carinii* poate evolua *endemo-epidemic* (în colectivităţile de nou-născuţi) şi sporadic la adulţi cu deficienţe imunologice (mai ales la bolnavi cu SIDA). Formele asimptomatice sunt cele mai răspândite şi bolnavii cu aceste forme pot constitui o sursă de *P. carinii*.

Semne clinice de recunoaştere

Pneumocistoza infantilă are o *incubaţie* relativ lungă, de aproximativ 1-2 luni. Debutul este insidios, sub formă de pneumonie subacută febrilă, manifestată prin tahipnee moderată. După 1-2 săptămâni, manifestările respiratorii devin marcante: tahipneea se accentuează, apar tirajul, cornajul şi cianoza, însoţite frecvent de diaree; evoluţia este severă, cu exitus, în 25-50% din cazuri. Pneumocistoza, la adult, debutează brusc, cu febră, tahipnee spre insuficienţă respiratorie; evoluţia bolii este rapidă şi mortalitatea atinge 90-100% dintre cazuri. Manifestările clinice în infecţia cu *P. carinii* sunt nespecifice şi pot fi observate în multe alte circumstanţe infecţioase sau neinfecţioase, de aceea, *diagnosticul parazitologic* este de certitudine şi constă în identificarea parazitului în ţesutul pulmonar infectat (biopsie pulmonară, puncţie transparietală) sau în secreţia bronhialveolară (lavaj bronhoalveolar).

Prevenția

Măsuri generale de prevenție. Se recomandă protecția cazurilor cu risc crescut la infecția cu *P. carinii*, deși transmiterea de la om la om nu a fost demonstrată convingător, considerându-se că pneumocistoza survine prin reactivarea infecției latente. Studii recente au demonstrat prezența *P. carinii* la *purtătorii sănătoşi* (personal de îngrijire) prin tehnici de evidențiere a ADN-*P. carinii*. Transmiterea experimentală, reuşită la animale, necesită măsuri corespunzătoare de protecție a persoanelor şi grupurilor expuse. *Prevenția specială* se realizează prin administrarea precoce, pre- şi postexpunere, de cotrimoxazol (trimethoprim), 5 mg/kgc/zi şi sulfamethoxazol, 25 mg/kg/zi; la pacienții cu HIV care nu tolerează TMP-SMX se recomandă dapsona şi pentamidina, sub formă de aerosoli: dapsona, 100 mg/zi, singură, sau dapsonă, 50 mg/zi + pirimetamină 50 mg/săptămână. *Prevenția specifică* constă în protecția gazdei expuse prin Ig specifice sau vaccinuri, care se află în stadiul de „candidat". Imunizarea precoce a pacienților imunodeficienți (de exemplu, HIV+ cu >500 CD4) poate preveni, întârzia sau micşora severitatea penumocistozei.

Bibliografie

1. Ambruster C., Hassl A.I., Kriwanek S.: *Pneumocystis carinii* colonization in the absence of immunosupression; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1997, 29, 591-593.
2. Bartlett M.S., Vermund S.H., Jacobs R.L. *et al.*: Detection of *Pneumocystis carinii* DNA in air samples: Likely environmental risk to susceptible persons; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 2511-2513.
3. Benefield T.L., Prento P., Junge J. *et al.*: Alveolar damage in AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia; *Chest.*, 1997, 111, 1193-1199.
4. Chen H.X., Ryan P.A., Ferguson R.P. *et al.*: Characteristics of acquired immunodeficiency syndrome in older adults; *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1998, 46, 153-156.
5. De Stefano J.A., Myers J.D., Du Pont D. *et al.*: Cell wall antigens of *Pneumocystis carinii* trophozoites and cysts: purification and carbohydrate analysis of these glycoproteins; *J. Euk. Microbiol.*, 1998, 45, 334-343.
6. Dohn M.N., Frame P.T.: Clinical manifestations in adults. În: *Pneumocystis carinii pneumonia*; Walzer P.D. (coord.), Marcel Dekker, New York, 1994, 331-359.
7. Fahy J.V., Chin D.P., Schnapp L.M. *et al.*: Effect of aerosolized pentamidine prophylaxis on the clinical severity and diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia; *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 146, 844-848.
8. Fishman J.A.: Radiological approaches to the diagnosis of *Pneumocystis carinii* and pneumonitis. În: *Pneumocystis carinii pneumonia*; Walzer P.D. (coord.), Marcel Dekker, New York, 1994, 415-436.
9. Giglioni F.: Host species specific antigenic variation of mannosylated surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii*; *J. Infect. Dis.*, 1992, 165, 329-336.
10. Gryzan S., Paradis I.L., Zeevi A. *et al.*: Unexpectedly high incidence of *Pneumocystis carinii* infection after lung-heart transplantation; *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 137, 1268-1274.
11. Keitz S.A., Bastian L.A., Bennett C.L. *et al.*: AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia in older patiens; *J. Gen. Intern. Med.*, 1996, 11, 591-596.
12. Kovacs J.A., Hiemenz J.W., Macher A.M. *et al.*: *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies; *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100, 663-671.
13. Laing R., Brettle R., Leen C. *et al.*: Features and outcome of *Pneumocystis carinii* pneumonia according to risk category for HIV infection; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1997, 29, 57-61.
14. Lundgren B., Elvin K., Rothman L.P. *et al.*: Transmission of *Pneumocystis carinii* from patients to hospital staff; *Thorax.*, 1997, 52, 422-424.
15. Sankary R.M., Turner J., Lipovsky A. *et al.*: Alveolar-capillary bloc in patients with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia; *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 137, 443-449.
16. Stansell J.D., Hopewell P.C.: *Pneumocystis carinii* pneumonia: risk factor, clinical presentation and natural history. În: *Pneumocystis Carinii*; Sattler F.R., Walzer P.D. (coord.), Bailliere Tindall, Londra, 1995, 449-459.
17. Ziefer A., Abramowitz J.A.: *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-pozitive and HIV-negative patients. An epidemiological, clinical and histopathological study of 18 patients; *S. Afr. Med. J.*, 1989, 76, 308-313.
18. Wada M., Sunkin S.M., Stringer J.R. *et al.*: Antigenic variation by positional control of major surface glycoprotein gene expression in *Pneumocystis carinii*; *J. Infect. Dis.*, 1995, 171, 1563-1568.

Babesioza

Date generale

Babesioza este o zooantroponoză întâlnită accidental la om, cauzată de protozoare intraeritrocitare din genul *Babesia* şi transmisă prin înțepătura căpuşei *Ixodes*. La indivizii sănătoşi, infecția este asimptomatică şi se vindecă spontan, fără tratament. Denumirea bolii a fost atribuită de Victor Babeş, care a descris parazitul în 1888, în România, la vite şi oi, cu hemoglobinurie, iar în 1893, Kilburne, în Texas, a demonstrat rolul căpuşei în transmiterea infecției la vite. Skrabato, în 1957, în Iugoslavia, a evidențiat prima infecție umană. Babesioza este o parazitoză oportunistă care determină forme clinice severe la imunodeficienți, splenectomizați sau persoanele în vârstă. În SUA, babesioza este semnalată

la persoanele care trăiesc sau au călătorit în zonele din nord-est. Puține cazuri au fost raportate în California, Washington, Wisconsin şi Georgia, dar în celelalte zone au fost raportate mai multe sute de cazuri, după 1966, când a fost înregistrată prima babesioză umană. Tendința de creştere a incidenței, în ultimii 30 de ani, este legată de refacerea populației de căprioare, reducerea vânătorii şi sporirea activităților recreative extradomestice. La aproximativ 25% dintre pacienți se întâlneşte coinfecția babesioză/boala Lyme, cu o evoluție mai lungă şi mai gravă. În SUA, letalitatea are valori scăzute. Babesioza este o boală sporadică în Europa, dar cu manifestări grave, iar 83% dintre pacienții splenectomizați fac boala cu risc pentru viață.

Agentul etiologic

Genul *Babesia* cuprinde mai mult de 70 de specii care parazitează numeroase mamifere şi păsări. Infecția umană este cauzată de 3 specii ale căror prezență variază cu zona geografică. Astfel, *Babesia microti* este semnalată în Nord-Estul SUA, unde este transmisă de căpuşe *Ixodes*, implicate şi în boala Lyme; *Babesia gibsoni*, în California şi Washington, fără a se cunoaşte artropodul vector, şi *Babesia divergent*, prezentă în Europa, unde are ca vector şi sursă căpuşa *Ixodes*.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de animale domestice şi sălbatice, bolnave sau purtătoare. *Babesia* poate fi transmisă la om prin înțepătura căpuşelor, omul pentru om nu este sursă decât în condiții speciale. **Modurile şi căile de transmitere.** Transmiterea interumană se realizează numai prin transfuzie de sânge, eritrocite şi trombocite provenind de la donatori care trăiesc sau au călătorit în zone endemice. Este posibilă şi transmiterea transplacentară sau perinatală. **Receptivitatea** este crescută, în general, dar risc major îl prezintă persoanele cu imunodeficiență, splenectomizați etc. Babesioza afectează egal ambele sexe, toate vârstele; totuşi vârstnicii prezintă un risc crescut, deoarece pot contracta forme severe, urmate de deces.

Semne clinice de recunoaştere

Babesioza se manifestă prin: febră, frisoane, hepatosplenomegalie însoțită de icter, mialgii, artralgii, anorexie, greţuri, vărsături, tuse, dispnee. Aceste manifestări trebuie suspectate de babesioză la indivizii care au călătorit într-o zonă endemică, în perioada martie-septembrie, care corespunde stadiului infecțios de nimfă al vectorului. Examenul parazitologic şi alte teste de laborator sunt univoce. *Diagnosticul parazitologic* constă în evidențierea paraziților pe frotiul de sânge periferic; sub formă de inel, *Babesia* seamănă cu *Plasmodium falciparum*. Ca şi paraziții malariei intraeritrocitari, babesiile măsoară 2-3 μm şi se prezintă numai sub două forme: inel sau merozoiți în tetrade („crucea de Malta"). PCR este un test de înaltă specificitate, care poate fi utilizat pentru a confirma diagnosticul. Inocularea la hamster a sângelui provenit de la bolnav şi analiza ulterioară a anticorpilor în sângele animalului sunt accesibile şi utile pentru diagnostic. Biopsia medulară este indicată numai la pacienții cu pancitopenie. *Diagnosticul serologic* este recomandat când examenul parazitologic al sângelui periferic este negativ. Testul IFI demonstrează titruri mari (1:1024) în infecția acută sau recentă şi titruri sub 1:64 în infecțiile asimptomatice sau cronice. ELISA IgM Lyme este indicat datorită coinfecției Babesia/boala Lyme. Coinfecția măreşte severitatea bolii, de aceea este important să fie diagnosticate şi tratate ambele infecții. Hemograma este importantă pentru a aprecia gravitatea infecției. Se poate constata anemie hemolitică, trombocitopenie, leucopenie cu limfocite atipice. Analiza urinei arată hemoglobinurie. Radioscopia toracică, în cazul complicației pulmonare, poate evidenția pneumonia sau un sindrom de insuficiență respiratorie acută.

Tratamentul foloseşte o combinație de clindamicină şi chinină, indicată în cazurile severe. În caz de eşec terapeutic, se recomandă azitromicina sau biseptolul.

Prevenția

Prevenția generală se referă atât la populație, cât şi la persoanele cu risc (splenectomizați, imunodeficienți, vârstnici) care trebuie să evite zonele endemice în lunile mai-septembrie, unde se recomandă protecția tegumentelor cu îmbrăcăminte corespunzătoare şi examinarea tegumentelor în fiecare zi (infecția apare după 24 de ore). Sunt eficienți repelenții (dietiltoluamida sau dimetilftalat) impregnați în îmbrăcăminte sau pulverizați pe piele. Este necesară excluderea donatorilor proveniți din zone endemice care au prezentat în ultimele două luni febră sau o înțepătură de căpuşă. *Prevenția specială* se adresează unor persoane sau grupuri cu risc major de contractare a bolii şi de evoluție severă a acesteia. Se pot administra pre- şi post-expunere, precoce, asociația clindamicină şi chinină sau azitromicină, biseptol ş.a. *Prevenția specifică* nu este realizabilă, întrucât vaccinurile nu au depăşit stadiile experimentelor de laborator şi pe animale.

Bibliografie

1. Barbour A.G., Fish D.: The biological and social phenomenon of Lyme disease; *Science*, 1993, 260, 1610-1616.
2. Boustani M., Lepore T.: Acute respiratory failure in patients treated for babesiosis; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, 1689-1691.
3. Boustani M., Gelfand J.: Babesiosis, *Clinical Infectious Diseases*; 1996, 22, 611-615.
4. Brasseur P., Lecoublet S., Kapel N.: Quinine in the treatment of *Babesia divergens* infections in humans; *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1996, 15, 840-841.
5. Falagas M.E., Klempner M.S.: Babesiosis in patient with AIDS: A chronic infection presenting as fever of unknown origin; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 22, 809-812.
6. Fritz C.L., Kjemtrup A.M., Conrad P.A. *et al.*: Seroepidemiology of emerging tickborne infectious diseases in a Northern California community; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175, 1432-1439.
7. Gorenflot A., Moubri K., Precigout E. *et al.*: Human babesiosis; *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1998, 92, 489-501.

8. Gupta P., Hurley R.W., Helseth P.H.: Pancytopenia due to hemophagocytic syndrome as the presenting manifestation of babesiosis; *Am. J. Hematol.*, 1995, 50, 1, 60-612.
9. Herwaldt B., Persing D.H., Precignout E.A *et al.*: A fatal case of babesiosis in Missouri: Identification of another piroplasm that infects humans; *Ann. Intern. Med.*, 1996, 124, 643-650.
10. Herwaldt B.L., Kjemtrup A.M. *et al.*: Transfusion-transmitted babesiosis in Washington State: First reported case caused by a WA-1-type parasite; *J. Infect. Dis.*, 1997, 175, 1259-1262.
11. Horowitz M., Coletta F., Fein A.: Delayed onset adult respiratory distress syndrome in babesiosis; *Chest.*, 1994, 106, 1299-1301.
12. Krause P.J., Telford S.R. III, Ryan R. *et al.*: Geographical and temporal distribution of babesial infection in Connecticut; *J. Clin. Microbiol.*, 1991, 29, 1-4.
13. Krause P., Telford S., Pollack R.: Babesiosis: An underdiagnosed disease of children; *Pediatrics*, 1992, 89, 1045-1048.
14. Krause P., Telford S., Speilman A.: Concurrent Lyme disease and babesiosis: Evidence for increased severity and duration of illness; *JAMA*, 1996, 275, 1657-1660.
15. Persing D.H., Herwaldt B.L., Glaser C.: Infection with a babesia-like organism in northern California; *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 5, 298-303.
16. Pruthi R., Marshall W., Wiltsie J.: Human babesiosis; *Mayo Clin. Proc.*, 1995, 70, 853-862.
17. Quick R.E., Herwaldt B.L., Thomford J.W. *et al.*: Babesiosis in Washington State: A new species of *Babesia*? *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, 284-290.
18. Slovut D., Benedetti E., Mata A.: Babesiosis and hemophagocytic syndrome in an asplenic renal transplant recipient; *Transplantation*, 1996, 62, 537-545.

Criptosporidioza

Date generale

Criptosporidioza este o zooantroponoză cauzată de coccidii din genul *Cryptosporidium.* Este o parazitoză oportunistă, benignă la imunocompetenţi şi gravă la imunodeficienţi, manifestându-se prin tulburări digestive severe, dominate de diaree cronică, asociată frecvent cu fenomene de malabsorbţie, rebelă la tratament. Deşi evidenţiat în 1907 la şoarece, timp de 50 de ani *Cryptosporidium* a fost considerat un parazit rar şi nesemnificativ. Infecţia umană a fost raportată abia în 1976, pentru ca astăzi criptosporidioza să prezinte o răspândire universală. Morbiditatea este mai scăzută în Europa şi mai ridicată în ţările în curs de dezvoltare, în care interesează peste 400 milioane de oameni.

Agentul etiologic

Taxonomic, genul *Cryptosporidium* face parte din încrengătura *Apicomplexa*, cu habitat în enterocitele gastrointestinale. Sunt recunoscute două specii patogene pentru om: *Cryptosporidium muris* şi *Criptosporidium parvum. Cryptosporidium* habitează intracelular, în celulele epiteliale ale tractusului digestiv şi pulmonar. Aici are loc ciclul schizogonic şi apoi sporogonia, din care rezultă oochişti; 20% din oochişti au peretele subţire, care eliberează cu uşurinţă sporozoiţii responsabili de autoinfecţie şi evoluţia cronică. Restul oochiştilor, cu perete gros, se elimină cu materiile fecale şi sunt elemente infecţioase. Oochiştii sunt rezistenţi la temperatura de 4°C câteva luni; supravieţuiesc în apa de băut după clorinare. Congelarea sau încălzirea la 65°C, timp de 30 minute, distruge oochiştii.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de om sau animale bolnave ori purtătoare. **Modurile şi căile de transmitere.** Criptosporidioza se transmite *direct*, de la om la om, în condiţiile vieţii neigienice. *Indirect*, se transmite prin ingestia apei de băut sau, mai rar, prin lapte sau alimente contaminate. Transmiterea zooantroponotică, de la animale bolnave tinere (viţei, pisică, câine), la om, poate avea loc prin ingestie de oochişti proveniţi din fecalele lor sau prin contact cu aceste animale. Autoinfecţia este realizată de sporozoiţii eliberaţi din oochiştii cu perete subţire în lumenul intestinal şi determină persistenţa infecţiei. Uneori, transmiterea poate avea loc prin inhalarea oochiştilor sau prin contact sexual, la bărbaţii homosexuali. **Receptivitatea** este mai mare la copiii între 1 şi 5 ani, îndeosebi din mediul urban; în zonele rurale, alimentaţia prelungită la sân face ca infecţia sub vârsta de 1 an să fie mai rară. Procesul epidemiologic se manifestă *sporadic*, *endemic* sau *epidemic* în colectivităţi de copii (creşe, grădiniţe etc.), din cauza receptivităţii crescute şi frecventelor abateri de la igienizarea vieţii. Epidemii prin apă contaminată au fost semnalate în multe ţări, între care SUA şi Anglia.

Semne clinice de recunoaştere

Criptosporidioza se prezintă sub forma a două entităţi clinic distincte: la imunocompetenţi, ca o boală diareică autolimitantă, cu o durată de 1-2 săptămâni, iar la imunodeficienţi, sub formă diareică persistentă, asociată cu malnutriţia. *Diagnosticul clinic* de criptosporidioză este dificil de realizat, deoarece există asemănări cu giardioza, isosporoza şi alte infecţii cu enteropatogeni. *Diagnosticul parazitologic* se bazează pe evidenţierea oochiştilor în materiile fecale, prin examen microscopic, după colorare Ziehl-Nielsen (oochiştii apar roşii pe fond albastru-verde) sau prin IF, folosind anticorpi monoclonali cuplaţi cu auramină sau rhodamină. *Serodiagnosticul* utilizează ca antigen oochiştii faţă de care anticorpii apar la 6-8 săptămâni după debutul infecţiei şi pot fi evidenţiaţi prin tehnica IFA sau ELISA.

Prevenţia

Prevenţia generală se realizează îndeosebi prin educaţie populaţională pentru a se evita contaminarea alimentelor şi apei cu oochiştii din materii fecale. Clorinarea apei nu distruge oochiştii. *Prevenţia specială* se adresează persoanelor imunodeficiente, mai ales din zone endemice sau care călătoresc în acestea, şi constă în fierberea apei de băut, evitarea consumului de îngheţată sau zarzavaturi crude, evitarea contactului cu animale din fermă sau domestice purtătoare de *Cryptosporidium*. *Prevenţia specifică* prin vaccinuri se află în stadiu experimental.

Bibliografie

1. Addiss D., Pond R., Remshak M. *et al.*: Reduction of risk of watery diarrhea with point-of-use waterfilters during a massive outbreak of waterborne *Cryptosporidium* infection in Milwaukee, Wisconsin, 1993; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1998, 58, 110-118.
2. Dworkin M., Goldman D., Wells T. *et al.*: Cryptosporidiosis in Wasington state; An outbreak asociated with well water; *J. Infect. Dis.*, 1996, 174, 1372-1376.
3. Fricker C., Crabb J.: Waterborne cryptosporidiosis: Detection methods and treatment options; *Adv. Parasitol.*, 1998, 10, 242-280
4. Goldstein S., Juranek D., Ravenholt O. *et al.*: Cryptosporidoiosis: An outbreak associated with drinking waterdespite state-of-the-art water treatment; *Ann. Intern. Med.*, 1996, 124, 459-468.
5. Griffiths J.: Human cryptosporidiosis: Epidemiology, transmission, clinical disease, treatment and diagnosis; *Adv. Parasitol.*, 1998, 40, 38-76.
6. Juranek D.: Cryptosporidiosis: Sources of infection and guidelines for prevention; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, S57-S61.
7. Kramer M., Sorhage F., Goldstein S. *et al.*: First reported oubreak in the United States of cryptosporidiosis associated with a recreational lake; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 27-33.
8. Kuhls T., Mosier D., Crawford D. *et al.*: Seroprevalence of cryptosporidial antibodies during infancy, childhood and adolescence; *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 18, 731-735.
9. Laberge I., Griffiths M.: Prevalence, detection and control of *Cryptosporidium parvum* in food; *Int. J. Food Microbiol.*, 1996, 32, 1-26.
10. Navarrete S., Stetler H.C., Avila C. *et al.*: An outbreak of *Cryptosporidium* diarrhea in a pediatric hospital; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1991, 10, 248-250.
11. Ortega Y., Roxas C., Gilman R. *et al.*: Isolation of *Cryptosporidium parvum* and *Cyclospora cayetanesis* from vegetables collected in markets of an endemic region in Peru; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997, 57, 683-686.
12. Pederson C., Danner S., Lazzarin A. *et al.*: Epidemiology of cryptosporidiosis among European AIDS patiens; *Genitourin. Med.*, 1996, 72, 128-131.
13. Pettoello-Mantovani M., Di Martino L., Dettori G. *et al.*: Asymptomatic carriage of intestinal *Cryptosporidium* in immunocompetent and immunodeficient children: A prospective study; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1995, 14, 173-178.
14. Tzipori S., Griffiths J.: Natural history and biology of *Cryptosporidium parvum*; *Adv. Parasitol.*, 1998, 40, 6-37.
15. *** Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the public threat associated with waterborne cryptosporidiosis: Report of a wortshop, *MMWR*, 1995, 44, 1-19.

Alte protozooze

Balantidioza

Date generale. Balantidioza este o parazitoză intestinală cosmopolită, cauzată de un protozoar ciliat denumit *Balantidium coli*, întâlnit, în mod obişnuit, ca parazit al porcului, iar în ţările musulmane, rozătoarele pot fi purtătoare de *B. coli*. Omul poate fi uneori infectat prin intermediul porcilor sau rozătoarelor. **Agentul etiologic.** *Balantidium coli* este un protozoar cu habitat la nivelul colonului care se prezintă sub două forme: *trofozoitul ovalar*, cu dimensiuni de 80-200 µm, acoperit cu cili, prezintă la partea anterioară un şanţ citostomal în care se găseşte citostomul; are doi nuclei, unul mare, vegetativ, reniform, şi altul mai mic, sferic, aşezat în concavitatea primului, cu rol de reproducere, şi *chistul*, sferic, cu o membrană dublă, măsurând 50-80 µm, cu doi nuclei caracteristici, este forma de rezistenţă în mediul extern, asigurând diseminarea parazitului în natură. **Procesul epidemiologic.** *Sursa de agent patogen* este constituită de porcine sau rozătoare şi uneori de omul bolnav sau purtător, care diseminează chisturile de *B. coli* prin materiile fecale. **Modurile şi căile de transmitere.** Chisturile de *B. coli* se pot transmite *direct*, prin contactul nemijlocit cu sursele, sau *indirect*, prin ingestie de alimente sau apă contaminată cu excremente porcine ori umane, conţinând elementele infectante ale protozoarului. **Receptivitatea** este generală, dar sunt mai frecvent afectate anumite grupuri cu risc ocupaţional, cum sunt crescătorii de porci sau cei care manipulează viscerele acestora, grădinarii care folosesc materiile fecale pentru fertilizarea solului. Procesul epidemiologic se manifestă predominant *sporadic* şi prin *epidemii* produse prin consum de apă contaminată, care au însă o extensie limitată. **Semne clinice de recunoaştere.** Balantidioza are o simptomatologie clinică similară cu cea din amoebiaza intestinală. Unii pacienţi sunt asimptomatici, iar alţii prezintă diaree intermitentă sau un sindrom dizenteric caracterizat prin

scaune diareice, muco-sangvinolente, dureri abdominale şi tenesme rectale. *Balantidium coli*, spre deosebire de *Entamoeba histolytica*, nu se răspândeşte pe cale hematogenă la alte organe; de aceea, în balantidioză nu apar localizări extraintestinale. Rectosigmoidoscopia evidenţiază leziunile asemănătoare cu cele din amoebiază: abcese în buton de cămaşă. Diagnosticul etiologic se stabileşte prin examen coproparazitologic, când sunt decelaţi trofozoiţii în scaunele diareice. *Prevenţia generală*, incluzând igienizarea cotidiană, individuală a apei şi mediului ambiental, poate reduce riscurile de îmbolnăvire. *Prevenţia specială* se referă la posibilitatea administrării de tetraciclină care, pentru terapie, necesită doză de 500 mg/zi, divizat în 4 prize, timp de 10 zile.

Ciclosporiaza

Date generale. Ciclosporiaza este o parazitoză cosmopolită, cauzată de coccidii din genul *Cyclospora*, care se manifestă prin diaree severă la bolnavii imunodeficienţi. Maladia este rareori raportată în Europa şi SUA, dar este frecventă în America de Sud, Asia, Africa. **Agentul etiologic.** Specia tip este *Cyclospora cayetanensis*, care se prezintă sub formă de oochişti sferici cu diametrul de 8-10 μm, acido-rezistenţi, care pot fi detectaţi în materiile fecale, unde sunt fluorescenţi la examinarea cu microscopul cu U.V. Absenţa hematiilor şi a leucocitelor din materiile fecale arată că *C. cayetanensis* nu produce leziuni ale mucoasei intestinale. **Procesul epidemiologic.** Nu este bine cunoscut. *Sursa de agent patogen* este omul bolnav sau purtător. **Modurile şi căile de transmitere.** Oochiştii, elemente infecţioase, se pot transmite *indirect*, prin consum de alimente sau apă contaminate. **Receptivitatea** este generală; ciclosporiaza poate fi întâlnită ca infecţie oportunistă la bolnavi cu SIDA. Procesul epidemiologic se manifestă sub formă *sporadică* sau de *epidemii* asociate cu ingestia de apă sau alimente, mai ales vegetale, contaminate. **Semne clinice de recunoaştere.** Ciclosporiaza se poate manifesta prin diaree, care poate dura peste o lună, însoţită de anemie, pierderea în greutate, iar uneori poate mima clinic gripa. Parazitul poate fi decelat prin puncţie bioptică jejunală în enterocite. **Prevenţia.** *Măsurile generale* de igienizare individuală, a apei şi alimentelor, alături de educaţia populaţională, au rol major în evitarea îmbolnăvirilor de ciclosporiază. Persoanele sau grupurile cu risc pot beneficia de protecţia cu trimetoprim/sulfametoxazol, care are şi efecte terapeutice de elecţie.

Microsporidioza

Date generale. Microsporidioza este o parazitoză cauzată de microsporidii, protozoare obligatoriu intracelulare, întâlnite, în mod obişnuit, la animale şi, accidental, la om, cu risc special. În 1985 a fost raportat primul caz la un bolnav cu SIDA. Microsporidioza apare, mai frecvent, la bolnavii cu imunodeficienţă severă, cu CD4 <100/mmc, determinând la aceştia o diaree cronică. **Agentul etiologic.** Microsporidiile sunt protozoare formatoare de spori, obligatoriu intracelulare, oportuniste, incluse într-o încrengătură distinctă, *Microspora*. Se cunosc 7 genuri implicate în patologia umană: *Encephalytozoon, Pleistophora, Nosema, Vittafora, Trachipleistophora, Enterocytozoon, Microsporidium*. La bolnavii cu SIDA se descriu mai frecvent 3 specii de *Encephalytozoon: E. hellen, E. cuniculi, E. intestinalis*, care pot afecta căile respiratorii (superioare şi inferioare), tractusul genito-urinar, gastrointestinal, căile hepato-biliare. Morfologic, se prezintă ca un parazit de talie mică, cu spori maturi măsurând 0,5-2 μm/1-4 μm. Diagnosticul se realizează prin microscopie optică, folosind produsele de biopsie intestinală, colorate Giemsa; sporii de *Encephalytzoon* se colorează Gram pozitiv. **Semne clinice de recunoaştere.** Microsporidioza se întâlneşte frecvent la pacienţii cu SIDA şi, mai rar, la persoane cu alt tip de imunodeficienţă, *Enterocytozoon bieneusi* şi *Encephalytozoon* (denumită anterior *Septata) intestinalis* produc diaree cronică sau fenomene de colecistită. *E. intestinalis* poate disemina, determinând febră, sinuzită, colangite şi bronşiolite. *E. hellen* poate cauza keratoconjunctivite, sinuzite, infecţii ale tractusului respirator. *Pleistophora* determină miozite. *Nosema, Vittaforma* şi *Microsporidium* pot determina keratite la persoane imunocompetente, asociate cu traumatisme. Decelarea microsporidiilor în ţesuturi se face prin microscopie electronică. Actualmente, sporii intracelulari pot fi vizualizaţi în puncţia bioptică la microscopul optic, după colorarea cu hematoxilină-eozină, Giemsa sau Gram. Diagnosticul de microsporidioză intestinală se stabileşte prin decelarea sporilor în frotiuri din materii fecale sau aspirat duodenal, folosind coloranţi speciali: 2R şi Unitex 2B. *Prevenţia generală*, bazată pe educaţia populaţională (protecţia grupurilor cu risc), poate reduce mult riscul de microsporidioză. În infecţiile enterice cu *E. bieneusi* şi *intestinalis*, la purtători de HIV, se recomandă administrarea de albendazol.

Bibliografie

1. Eberhard M.L. *et al.*: Laboratory diagnosis of *Cyclospora* infections; *Arch. Path. Med.*, 1997, 121, 792-796.
2. Fleming C.A. *et al.*: A foodborne outbreak of *Cyclospora cayetanensis.* Clinical features and risk factors for illness; *Arch. Intern. Med.*, 1991, 158, 1121-1124.
3. Herwaldt B.L., Beach M.J.: The return of *Cyclospora* in 1997: Another outbreak of cyclosporiasis in North America associated with imported raspberries; *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130, 210-214.
4. Kotler D.P., Orenstein J.M.: Clinical syndromes associated with microsporidiasa; *Parasitol.*, 1998, 40, 321-325.
5. Luca M., Donţu G., Zaharia I.: *Microsporidiile şi implicaţiile lor în patologia umană*; Simpozion al Clinicii de Boli Infecţioase, octombrie 1991, Facultatea de Medicină, Iaşi.
6. Luca M., Dragotescu I.: *Cyclospora* – un nou gen enteropatogen pentru om; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1995, 99, 279-280.
7. Molina J.M. *et al.*: Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiasa. *Encephalitozoon intestinalis* in patients with AIDS: A randomized double controlled trial; *J. Infect. Dis.*, 1998, 177, 1373-1376.
8. Ortega Y.R. *et al.*: *Cyclospora cayetanensis*; *Adv. Parasitol.*, 1998, 40, 399-402.
9. Weber R. *et al.*: Improved light-microscopical detection of microsporidia spores in stool and duodenal aspirates; *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 161-165.
10. Weller P.F.: *Balantidiasis*. În: *Principles of Internal Medicine*; Harisson T.R. (coord.), ediţia a XV-a, 2001, 1229.

Capitolul XVIII

Boli determinate de micete

Mariana Luca

Candidiaza

Date generale

Candidiaza este o micoză cosmopolită, cauzată de levuri din genul *Candida*, care poate determina leziuni la nivelul tegumentelor şi ale mucoaselor sau sistemice. Descrieri ale leziunilor candidiazice orale sunt cunoscute din vremea lui Hipocrat şi Galen. În anul 1939, Langenbeck a descoperit fungi în leziunile orale ale unui pacient, iar în 1923, Berkhant îi dă denumirea de *Candida albicans*. Primul caz de endocardită cauzată de *Candida* a fost descris în 1940, când începe perioada cea mai importantă din istoria infecţiilor cauzate de *Candida*, ca urmare a răspândirii, pe scară largă, a antibioticelor. De atunci, morbiditatea şi mortalitatea prin candidiază au cunoscut creşteri semnificative. *Candida* spp. este astăzi unul din cei mai frecvenţi agenţi patogeni; este asociat cu variate infecţii: artrite, osteomielite, endoftalmie, endocardite, pericardite, meningite, miozite etc., fiind al patrulea agent patogen izolat din sângele bolnavilor spitalizaţi în SUA. Creşterea incidenţei infecţiei HIV, utilizarea unor modalităţi terapeutice pentru prelungirea vieţii şi a unor proceduri chirurgicale, cum sunt transplantul sau grefele de organe, au contribuit la răspândirea candidiazei.

Agentul etiologic

Genul Candida cuprinde peste 150 de specii dintre care 9 sunt frecvent patogene pentru om: *C. albicans*, *C. guillermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaninae*, *C. dubliniensis* şi *C. glabrata*. *C. albicans* are cea mai largă răspândire, fiind responsabilă de 50% din cazurile internate în spital cu candidemie. *C. parapsilosis* este recunoscută prin capacitatea de a cauza endocardită. *C. torulopsis* determină 1/3 dintre cazurile de candidiază profundă la persoanele cu neutropenie. Toate speciile patogene pentru om sunt întâlnite în stare comensală, în special în cavitatea bucală, intestin, vagin. Morfologic, în ţesuturi, Candida se prezintă sub două forme (cu excepţia *C. glabrata*): levuri rotunde sau ovalare, cu diametrul de 2-6 µm, înmugurite şi pseudofilamente. Cultivă uşor pe mediul Sabouraud, în 24-48 de ore, la 37°C. *C. albicans* poate fi identificată prin capacitatea de filamentare în ser sau prin formarea uncr spori mari, cu perete gros, chlamidosporii, pe medii speciale. Identificarea finală a tuturor speciilor se face prin caractere biochimice. *C. albicans* poate fi întâlnită pe sol, în aerul din spitale, obiecte, alimente.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de omul purtător de *Candida* spp., comensală, în cavitatea bucală, tract intestinal şi vagin. Rata de portaj creşte cu vârsta şi este mai mare în vagin în timpul sarcinii. *Candida* comensală este mai frecventă la persoanele bolnave şi în convalescenţă; este larg răspândită la pacienţii spitalizaţi. *Candida* patogenă se găseşte uneori în mediul înconjurător şi atunci numai în locuri unde aerul poate fi cale de transmitere, cum ar fi mediul intraspitalicesc; solul, conţinând excrete de animale sau păsări, este, de asemenea, o cale de transmitere importantă. **Modurile şi căile de transmitere**. Deşi majoritatea infecţiilor cu *Candida* sunt de origine endogenă, *transmiterea directă* de la om la om este posibilă. De exemplu, candidoza orală a nou-născutului este dobândită din vaginul matern, iar balanita la bărbatul cu circumcizie se transmite prin contact sexual de la parteneră cu vaginită candidiziacă. *Modul indirect* presupune vehicularea micetei prin aerul contaminat, deseori prin pulberea de sol. Candidiaza poate fi contactată din mediul intraspitalicesc prin ambele moduri de transmitere. **Receptivitatea** este generală, dar este mai mare la pacienţii imunodeficienţi. Cei mai importanţi factori predispozanţi la infecţie şi în special la candidiaza diseminată sunt iatrogeni. Utilizarea antibioticelor cu spectru larg şi a cateterelor intravenoase este însoţită de creşterea dramatică a candidiazei. Antibioticele suprimă flora bacteriană normală şi permit levurilor de *Candida* să prolifereze, în special în tractul gastrointestinal. Sulfonamidele scad neutrofilele, killer-ii intracelulari ai levurilor; tetraciclina, doxiciclina şi amingolicozidele scad fagocitoza neutrofilelor. Factorii locali care facilitează pătrunderea *Candidei* din mediul înconjurător în sistemul vascular includ utilizarea heroinei, hiperalimentaţia lichidă prin cateter, valve cardiace, inimă artificială etc. Procesul epidemiologic se manifestă *sporadic*, dar infecţiile nosocomiale pot îmbrăca şi aspect *endemic* sau de *microepidemie*.

Semne clinice de recunoaştere

Candidiaza orală se manifestă sub formă de leziuni eritematoase acoperite cu o membrană albicioasă, localizate pe limbă, gingii, partea interioară a obrazului, palat, de unde se pot extinde la faringe, esofag, laringe. Aceste leziuni sunt nedureroase, dar prin fisurare la colţurile gurii pot deveni dureroase. *Glosita eritematoasă* („limba de antibiotice") se caracterizează prin limbă roşie, lucioasă, depapilată. *Limba neagră* este caracterizată prin hipertrofia papilelor linguale, pigmentate în negru prin oxidarea keratinei. Apare după tratament prelungit cu antibiotice sau la indivizi cu afecţiuni maligne. *Intertrigo al comisurii bucale* este însoţit de dificultăţi în deschiderea completă a gurii, iar *cheilita candidiazică* se caracterizează prin descuamări ale buzelor. *Candidiaza esofagiană* apare la bolnavii cu SIDA şi se manifestă prin disfagie, pirozis, iar esofagoscopia evidenţiază pseudomembrane. *Candidiaza orofaringiană* este frecventă la bolnavi cu SIDA, când scad limfocitele CD4 sub 50/ml. *Candidiaza cutanată* se manifestă sub formă de intertrigo al pliurilor mari (inghinal, axilar, mamar, interfesier) sau al pliurilor mici (interdigitale, retroauriculare) şi constă într-un eritem pruriginos, subliniat de un coleret scuamos, cu un contur dantelat acoperit cu un depozit albicios. *Candidiaza unghealǎ* apare sub formă de onix şi perionix. Onixisul debutează în partea proximală unghealǎ, unghia devine galben-brună, cu suprafaţa striată. Perionixisul se manifestă sub formă de burelet inflamator periungheal dureros, expunând puroi la presiune. *Candidiaza genitală* se prezintă ca vulvo-vaginită, întâlnită în al treilea trimestru de sarcină, caracterizată prin leucoree albicioasă, abundentă şi dispareunie. Obiectiv, se constată că mucoasa vaginală este edemaţială, acoperită cu depozite albicioase. *Balanita* relevă, frecvent, un diabet zaharat şi se prezintă prin prurit local şi, obiectiv, prin eritem presărat cu granulaţii albicioase. *Candidiaza profundă* se manifestă sub formă de septicemie, care survine la persoane imunodeficiente, heroinomani etc. şi prezintă febră persistentă, hemoculturi şi uroculturi pozitive. Sunt posibile localizări profunde în rinichi, ficat, plămâni, inimă, meninge. Pot fi întâlnite şi manifestări alergice de tipul eczemei şi al urticariilor. *Diagnosticul* candidiazei se stabileşte prin evidenţierea levurilor înmugurite şi, adeseori, a filamentelor în examenul direct sau după cultivare. O singură cultură nu poate pune diagnosticul. Decelarea *Candida* spp. din multiple leziuni superficiale, la persoane imunosupresate, poate sugera leziuni candidiazice profunde. Candidiaza cronică diseminată îşi are originea în intestin, extinzându-se prin circulaţia portală sau venoasă, şi se caracterizează prin febră, creşterea moderată a fosfatazei alcaline, abcese mici, multiple, evidenţiate prin ultrasonografie, tomografie computerizată a ficatului, splinei, rinichiului. În timpul candidemiei acute la bolnavii neutropenici, pot să apară papule mici răspândite pe tegumente. Leziunile profunde pot fi diagnosticate prin biopsie sau prin izolare în cultură din LCR, sânge, produse recoltate chirurgical. Hemoculturile sunt indicate în diagnosticul endocarditei candidiazice sau infecţii prin cateter intravenos.

Prevenţia

Prevenţia specială. Persoanele cu şi fără neutropenie pot beneficia de nistatin, care este primul antifungic utilizat în formele mucoase şi cutanate ale infecţiei. Clotrimazolul este, de asemenea, eficient în formele cutaneo-mucoase, ca o alternativă la terapia cu nistatin, în special pentru infecţia vaginală. Itraconazolul sub formă de soluţie are aceeaşi eficacitate cu fluconazolul. Majoritatea pacienţilor rezistenţi la fluconazol răspund la terapia cu itraconazol. Amfotericina B constituie o alternativă pentru cazurile refractare; este utilizată, de asemenea, în cazurile diseminate. Ketoconazolul şi fluconazolul, administrate oral, sunt eficiente în infecţia mucocutanată, în special formele de infecţie cronică orală sau esofagiană. Fluconazolul s-a demonstrat mai eficient decât ketoconazolul la pacienţi cu SIDA şi cu esofagită. La pacienţii imunocompetenţi, cu fungemie provocată de introducerea intravenos a unui cateter, se recomandă înlăturarea cateterului şi administrarea de fluconazol (400 mg/zi) sau amfotericină B (0,5 mg/kgc/zi). La pacienţii cu flebită supurativă a unei vene periferice este necesară excizia unei porţiuni infectate din venă. Terapia pentru candidemie trebuie continuată două săptămâni după dispariţia febrei. În alegerea mijloacelor de prevenţie specială şi de terapie trebuie să ţinem seama de specia implicată în infecţie. *C. krusei* şi *C. incospiena* determină rar candidemie şi sunt rezistente, *in vitro*, la fluconazol. *C. glabrata* manifestă o sensibilitate intermediară la fluconazol. Au fost întâlnite tulpini de *C. lusitaniae* rezistente la amfotericină B, dar sensibile la antifungice imidazolice. Se recomandă amfotericina B intravenos, singură sau în asociere cu flucitozina, în tratamentul endoftalmitei candidiazice, deşi au fost raportate vindecări şi cu fluconazol. Este utilizată injectarea de amfotericină B în umoarea apoasă. Prevenţia infecţiei cu *Candida* este încă foarte controversată. Totuşi, s-au obţinut rezultate încurajatoare la receptorii de transplant de măduvă alogenă sau transplant de ficat, profilactizaţi cu fluconazol. Rezultate descurajante s-au obţinut în urma prevenţiei cu fluconazol la pacienţii leucemici neutropenici. Nu există un consens general în ce priveşte prevenţia pacienţielor non-neutropenici, supuşi unor intervenţii chirurgicale. Cei mai mulţi experţi nu recomandă chimioprevenţia. Administrarea orală de nistatin sau ketoconazol nu a fost asociată cu scăderea apreciabilă a candidiazei sistemice la pacienţi leucemici. Totuşi, ketoconazolul şi fluconazolul s-au demonstrat eficace în prevenirea candidiazei orale la pacienţii cu cancer şi la pacienţii cu SIDA. Amfotericina B se poate utiliza sub trei forme: amfotericină B – lipid complex (ABLC, Abelcet), amfotericină B – dispersie coloidală (ABCD, Amphoter) şi lipozom – Amfotericină B (Ambisone).

Bibliografie

1. Agabian N., Odds F.C., Poulain D. *et al.*: Pathogenesis of invasive candidiasis; *J. Med. Vet. Mycol.*, 1994, 32, Suppl.1, 229-237.
2. Ahnonen P. *et al.*: Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis ectodermal dystrophy in a series of 68 patients; *N. Engl. J.*, 1991, 322, 1829-1833.

3. Anaissie E. *et al.*: Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukaemia and prior amphotericin B therapy; *Am. J. Med.*, 1991, 91, 142-146.
4. Ang B.S.P., Telenti A., King B. *et al.*: Candidemia from a urinary source: Microbiological aspects and clinical significance; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, 662-666.
5. Belzunegul J., Gonzalez C., Lopez L. *et al.*: Osteo-articular and muscle infectious lesions in patients with the human immunodeficiency virus; *Clin. Rheumatol.*, 1997, 16, 450-453.
6. Bennett J.E.: Candidiasis. În: *Principles of Internal Medicine*, Harrison T.R. (coord.), ediția a XV-a, vol.1, 2001, 1776-1779.
7. Bisbe J., Miro J.M., Latorre X. *et al.*: Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: Report of 83 cases and review; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 15, 910-923.
8. Chapman S.W., Daniel C.R.: Cutaneous manifestation of fungal infection; *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 1994, 8, 873-910.
9. Chen S.J., Chung Y.M., Liu J.H.: Endogenous *Candida* endophtahalmitis after induced abortion; *Am. J. Ophthalmol.*, 1998, 125, 873-875.
10. Cole G.T., Halawa A.A., Anaissie E.J.: The of the gastrointestinal tract in hematogeneous candidiasis: From the laboratory to the bedside; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 22 (Suppl 2), S73-S88.
11. Duerr A., Sierra M.F., Feldman J. *et al.*: Immune compromise and prevalence of *Candida* vulvovaginitis in human immunodeficiency virus-infected women; *Obstet. Gynecol.*, 1997, 90, 252-256.
12. Edwards J.E.J., Filler S.G.: Current strategies for treating invasive candidiasis: Emphasis on infections in nonneutropenic patients; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14 (Suppl. 1), S106-S113.
13. Edwards S.: Balanitis and balanoposthitis: A review; *Genitourin. Med.*, 1906, 72, 155-159.
14. Edwards J.E.: *Candida* Species. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2656-2672.
15. Ellis M.: Fungal endocarditis; *J. Infect.*, 1997, 35, 99-103.
16. Fisher J.F., Newman C.I., Sobel J.D.: Yeast in the urine: solutions for a budding problem; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 20, 183-189.
17. Hagensee M.E., Bauwens J.E., Kjos B., Bowden R.A.: Brain abcess following marrow transplantation: Experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992; *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 19, 402-408.
18. Hallum J.L., Williams T.W. jr.: *Candida* endocarditis. În: *Candidiasis: Pthogenesis, Diagnosis and Treatment*; Bodey G.P. (coord.), ediția a II-a, Raven, New York, 1993, 357-369.
19. Haron E., Vartivarian S., Anissie E. *et al.*: Primary *Candida* pneumonia. Experience at a large cancer center and review ot the literature; *Medicine* (Baltimore), 1993, 72, 137-142.
20. Heurlin N., Bergstrom S.E., Winiarski J. *et al.*: Fungal pneumonia: The predominant lung infection causing death in children undergoing bone marrow transplantation; *Acta. Paediatr.*, 1996, 85, 168-172.
21. Isaac D.W., Purham D.M., Patrick C.C.: The role of esophagoscopy in diagnosis and management of esophagitis in children with cancer; *Med. Pediatr. Oncol.*, 1997, 28, 299-303.
22. Jonnalagadda S., Veerabagu M.P., Rakela J. *et al.*: *Candida albicans* osteomyelitis in a liver transplant recipient: A case report and review of the literature; *Transplantation*, 1996, 62, 1182-1184.
23. Lai P.H., Lin S.M., Pan H.B., Yang C.F.: Disseminated miliary cerebral candidiasis; *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1997, 18, 1303-1306.
24. Leibovitz E., Iuster-Reicher A., Amitai M., Ogilner B.: Systemic candidal infections associated with use of peripheral venous catheters in neonates: A 9-year experience; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 485-491.
25. Lilic D., Calven J.E., Cant A.J. *et al.*: Chronic mucocutaneous candidiasis. II. Class and subclass of specific antibody responses in vivo and in vitro; *Clin. Exp. Immunol.*, 1996, 105, 213-219.
26. Lo W.K., Chan C.Y., Cheng S.W. *et al.*: A prospective randomized control study of oral nystatin prophylaxis for *Candida* peritonitis complicting continuous ambulatory peritoneal dialysis; *Am. J. Kidney Dis.*, 1996, 28, 549-552.
27. McNamee C.J., Wang S., Modry D.: Purulent pericarditis secondary to *Candida parapsilosis* and *Peptostreptococcus* species; *Can. J. Cardiol.*, 1998, 14, 85-86.
28. Meunier F.: Candidiasis; *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1989, 8, 438-442.
29. Naser R.M., Melgar G.R., Longworth D.L., Gordon S.M.: Incidence and risk of developing fungal prosthetic valve endocarditis after nosocomial candidemia; *Am. J. Med.*, 1997, 103, 25-32.
30. Nguyen M.H., Yu V.L.: Meningitis caused by *Candida* species: An emerging problem in neurosurgical patients; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 323-327.
31. Oracova E., Lacka J., Drgona DL. *et al.*: Funguria in cancer patients: Analysis of risk factors clinical presentation and outcome in 50 patients; *Infection.*, 1996, 24, 319-323.
32. Philips J.R., Karlowicz M.G.: Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit; *Pediatr. Infect. Dis.. J.*, 1997, 16, 190-194.
33. Pierard G.E., Pierard-Franchimont C.: *Candida* folliculitis: Superficial dermatitis or septicemia?, *Rev. Med. Liège*, 1996, 51, 565-569.
34. Rabinovici R., Szewczyk D., Ovadia P. *et al.*: *Candida* pericarditis: Clinical profile and treatment; *Ann. Thorac. Surg.*, 1997, 63, 1200-1204.
35. Rossie K., Guggenheimer J.: Oral candidiasis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment; *Pract. Periodontics. Aesthet. Dent.*, 1997, 9, 635-641.
36. Simon M.R., Houser W.L., Smith K.A., Long P.M.: Esophageal candidiasis as a complication of inhaled corticosteroids; *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1997, 79, 333-338.

37. Sobel J.D., Faro S., Force R.W. *et al.*: Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic and therapeutic considerations; *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 178, 203-211.
38. Waren J.W.: Catheter-associated urinary tract infections; *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 1997, 11, 609-622.
39. *** *Candida albicans* endocarditis associated with a contaminated aortic valve allograft – California, 1996; *MMWR*, 1997, 46, 261-263.

Aspergiloza

Date generale

Aspergiloza este o micoză cu localizare îndeosebi pulmonară, cauzată de micete filamentoase, din genul *Aspergillus*. Este o afecţiune oportunistă, uneori mortală. Deşi *Aspergillus* a fost recunoscut în 1729 de către Micheti, primele îmbolnăviri la om au fost semnalate abia la mijlocul secolului al XIX-lea. După aproximativ 100 de ani, a fost descrisă aspergiloza invazivă, ca o infecţie oportunistă. De atunci, în ţările industrializate au fost înregistrate, la autopsie, numeroase cazuri de aspergiloză invazivă. Un studiu efectuat în Germania, la Frankfurt, a arătat o creştere de 14 ori a aspergilozei invazive. Autorii au observat că 4% dintre persoanele autopsiate într-un spital universitar, în anul 1992, prezentau aspergiloză invazivă. Sunt puţine date asupra aspergilozei alergice, dar sunt date care o implică în producerea şi întreţinerea astmului bronşic. Aspergilomul este mai puţin frecvent în ţările dezvoltate, decât în urmă cu 20 de ani. Prezenţa aspergilozei s-a raportat în formele avansate de SIDA, la bolnavii care prezintă şi alţi factori de risc.

Agentul etiologic

Genul *Aspergillus* este constituit dintr-un mare număr de specii, dintre care numai unele sunt izolate frecvent: *A. fumigatus, A. nidulans, A. flavus, A. niger, A. tereus. A. fumigatus* este responsabil de 60-90% din infecţii. Micetele din genul *Aspergillus* se prezintă sub formă de filamente separate şi se reproduc asexuat prin conidii situate în lanţuri dispuse pe structuri caracteristice (sterigmate), pe hife aeriene specializate, conidiofori. Morfologia acestor structuri producătoare de spori serveşte la identificarea speciei. Sunt micete ubicvitare, abundă în natură, proliferează pe sol, pe resturi vegetale, producând spori sferici, cu diametrul de 2-5 µm, care sunt vehiculaţi de vânt. În ţările temperate predomină specia *A. fumigatus*, iar în cele tropicale sunt mai frecvent izolate speciile *A. flavus* şi *A. niger*. *Aspergillus* cultivă în 2-3 zile pe mediul Sabouraud, cu cloramfenicol sau gentamicină, unde se identifică prin aspectul macro- şi microscopic şi pot fi inhibate prin adaos de actidionă şi ca agenţi antifungici se folosesc amfotericina B şi itraconazolul.

Procesul epidemiologic

Sursa de *Aspergillus* se află în natură, unde acesta este saprofit, dezvoltându-se pe sol sau plantele putrede. *A. fumigatus* este o specie ubicvitară, asociată cu locuinţa şi cu ocupaţia omului: acoperiş, uşi, vasele de flori, hambare de cereale, stoguri de fân. Nişa ecologică principală este, probabil, materialul vegetal în descompunere. Fermele constituie o sursă majoră de agent patogen. Unele specii, inclusiv *A. fumigatus* sunt termofile, aşa că încălzirea biologică prin putrezirea sau compostarea vegetală stimulează creşterea micetelor şi producerea unui număr mare de spori. Omul este expus constant la aceşti spori, dar riscul de infecţie este mai mare la cei care lucrează cu vegetale în descompunere (de exemplu, fân mucegăit). La fermieri au fost raportate expuneri la un număr mai mare de 21 milioane spori pe metru cub de aer. **Modurile şi căile de transmitere.** Sporii de *Aspergillus* sunt elementele infecţioase ce se transmit în principal prin aer, care, după inhalare, interesează tractul bronşic. Sporii pot pătrunde şi în ţesuturi prin leziuni (infecţiile cutanate sau ale conductului auditiv extern) sau în timpul intervenţiilor chirurgicale. **Receptivitatea** la infecţia cu *Aspergillus* este generală, dar este mai intensă la imunodeficienţi. Aspergiloza se manifestă *sporadic*. Infecţii oportuniste iatrogene, cauzate de *A. fumigatus*, survin frecvent în ţările dezvoltate, unde se practică intervenţii chirurgicale complexe, proceduri medicale avansate, implicând medicaţia imunosupresivă. Infecţia cu *Aspergillus* este favorizată de inhalarea sporilor, scăderea mecanismelor de apărare imunitară prin utilizarea unor medicamente citostatice, imunodepresive, corticoizi, antibiotice sau prezenţa de afecţiuni maligne. La acestea se pot asocia cavităţile reziduale pulmonare (caverne, bronşectazii etc.) şi utilizarea cateterelor sau a protezelor valvulare cardiace.

Semne clinice de recunoaştere

În cazul *aspergilozei bronhopulmonare*, bolnavul prezintă tuse, expectoraţie, febră, astenie, scăderea în greutate. Când aspergiloza are componentă alergică, se manifestă, cel mai frecvent, sub formă de astm primar sau prin activarea unuia preexistent, ca urmare a inhalării de spori. Aspergiloza invazivă se manifestă, în procent de 80-90%, ca boală pulmonară, care poate fi de tip invaziv la indivizi imunodeficienţi ca urmare a administrării de corticoizi în doze mari de medicamente citotoxice, cum ar fi azothioprin. La pacienţii cu imunodeficienţe majore, cum ar fi receptori de transplant alogenic medular, aspergiloza se poate prezenta ca o pneumonie acută, cu tendinţă la cavitaţie prin fenomene necrotice, inflamatorii, cu simptomatologie clinică săracă, cel mai precoce apare o tuse uscată şi febră moderată, iar rareori survine hemoptizia. Durerile toracice sunt pleurale, pot fi frecvente şi pneumotoraxul este întâlnit adesea la pacienţii cu neutropenie. În cazul unor imunodeficienţe moderate, cum ar fi pacienţii cu SIDA, alcoolicii şi diabeticii, aspergiloza invazivă evoluează cronic, cu tuse productivă, uneori hemoptizie, febră moderată, oboseală, pierdere în greutate, iar examenul radiologic relevă pneumonie sau infiltrat

difuz. *Diagnosticul* de certitudine se stabileşte prin decelarea hifelor septate în ţesutul pulmonar. Examenul serologic, bazat pe evidenţierea anticorpilor serici în titruri mari (excepţie: bolnavii SIDA), precizează diagnosticul la bolnavii cu aspergiloză invazivă cronică, mai ales când biopsiile sunt negative sau contraindicate. Izolarea tulpinilor de *Aspergillus* din spută sau aspiratul bronşic, pe mediul Sabouraud, cu cloramfenicol sau gentamicină trebuie interpretată cu prudenţă. *Aspergillus* poate produce şi afecţiuni ale conductului auditiv extern, la indivizii cu leziuni preexistente (eczeme, otite cronice) sau cu malformaţii cronice. Obstrucţia mecanică, prin dopul micelian, provoacă prurit, dureri localizate, surditate. Aspergiloza sinusală se manifestă ca o sinuzită cronică, mai ales maxilară, iar localizarea cutanată poate să apară ca o complicaţie a arsurilor întinse sau a ulcerelor cronice ale gambelor. Traumele corneii pot favoriza apariţia keratitei aspergilare, iar endoftalmia poate fi consecinţa introducerii micetului în globul ocular prin traumatism accidental sau chirurgical.

Prevenţia

Prevenţia specială este limitată la utilizarea amfotericinei B intravenos (1 mg până la 1,5 mg/kg) care poate duce la stoparea sau vindecarea aspergilozei invazive la persoane fără imunosupresie severă. Iatraconazolul, în doză zilnică de 200 mg de 2 ori/zi, este recomandat la pacienţii mai puţin imunodepresaţi, cu aspergiloză invazivă lent progresivă.

Bibliografie

1. Bennett J.E.: Aspergillosis. În: *Principles of Internal Medicine*; Harrison T.R. (coord.), ediţia a XIII-a, vol. 1, 2001, 1178-1178.
2. Bennett J.E.: Aspergillosis. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 861-863.
3. Caras W.E., Pluss J.L.: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: Pathologic outcome after iatraconazole therapy; *Mayo. Clin. Proc.*, 1996, 71, 25-30.
4. Chambers M.S., Lyzak W.A., Martin J.W. *et al.*: Oral complications associated with aspergillosis in patients with hematologic malignancy. Prezentation and treatment; *Oral Surg. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 1995, 79, 559-563.
5. Choi J.H., Yoo J.H., Chiung I.J. *et al.*: Esophageal aspergillosis after bone marrow transplant; *Bone Marrow Transplant*, 1997, 19, 293-294.
6. Choi S.S., Milmoe G.J., Dinndorf P.A. *et al.*: Invasive *Aspergillus* sinusitis in pediatric bone marrow transplant patients. Evaluation and management; *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.*, 1995, 121, 1188-1192.
7. Darras-Joly C., Veber B., Bedos J.P. *et al.*: Nosocomial cerebral aspergillosis: A report of 3 cases; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1996, 28, 317-319.
8. Denning D.W. *et al.*: Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole; *Am. J. Med.*, 1989, 86, 791-795.
9. Denning D.W., Stevens D.A.: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis. Review of 2121 published cases; *Rev. Infect. Dis.*, 1990, 12, 147-150.
10. Denning D.W.: Therapeutic outcome of invasive aspergillosis; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 23, 608-615.
11. Denning D.W., Marinus A., Cohen J. *et al.*: An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in cancer patients: Diagnosis and therapeutic outcome; *J. Infect.*, 1998, 37, 173-180.
12. Denning D.W.: *Aspergillus* Species. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2674-2685.
13. Duhie R., Denning D.W.: Aspergillus fungemia. Two cases and review; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 20 598-605.
14. Haran R.P., Chandy M.J.: Intracranial *Aspergillus granuloma*; *Br. J. Neurosurg.*, 1993, 7, 383-388.
15. Iwen P.C., Rupp M.E., Hinrichs S.H.: Invasive mold sinusitis: 17 cases in immunocompromised patients and review of the literature; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24, 1178-1184.
16. Logan P.M., Primack S.L., Miller R.R. *et al.*: Invasive aspergillosis of the airways: Radiographic, CT, and pathologic findings; *Radiology*, 1994, 193, 383-388.
17. Lortholary O., Meyhas M.C., Dupont B. *et al.*: Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Report of 33 cases; *Am. J. Med.*, 1993, 95, 177-187.
18. Midiri M., Lo Casto A., Cascio A. *et al.*: Invasive pulmonary aspergillosis – CT findings; *Medit. J. Infect. Parasitic Dis.*, 1994, 9, 59-62.
19. Moing V.L., Lortholary O., Timisit J.F. *et al.*: *Aspergillus* pericarditis: Report of a successfully treated case with tamponade and literature review; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 451-460.
20. Shirakusa T. *et al.*: Surgical treatment of pulmonary aspergilloma and *Aspergillus empyema*; *Ann. Thorac. Surg.*, 1989, 48, 779-782.
21. Talbot Gh. *et al.*: Invasive *Aspergillus* rhinosinusitis in patients with acute leukemia; *Rev. Infect. Dis.*, 1991, 13, 219-222.
22. Tumbarello M., Tacconelli E., Pagano L. *et al.*: Comparative analysis of prognostic indicators of aspergillosis in haematological malignancies and HIV infection; *J. Infect.*, 1997, 34, 55-60.

Sporotrichoza

Date generale

Sporotrichoza este o micoză cosmopolită, subcutanată şi limfatică, cauzată de un fung dimorfic denumit *Sporothrix schenckii*, care este saprofit pe sol şi plante. Sporotrichoza survine la horticultori, grădinari, tăietori de lemne, mineri. Răspândită în toată lumea, este mai frecventă în America Latină (în special Mexic şi Brazilia) şi în Africa de Sud.

Agentul etiologic

Sporothrix schenckii se prezintă sub două forme: *filamentoasă*, întâlnită pe sol, plante şi medii de cultură simple şi *levură*, în stare parazitară la om sau pe medii îmbogăţite, cu aspect caracteristic: rotund, ovalar sau alungit în formă de „ţigară", cu diametru de 3-6 µm, sau de sferule, cu diametru de 10-12 µm. Fungul este sensibil la iodură de potasiu, în soluţie salină, utilizat în terapia infecţiei cutanate şi la amfotericină şi 5-flucitozină, utilizate în infecţiile meningiene.

Procesul epidemiologic

Agentul patogen se găseşte pe sol sau plante sub formă filamentoasă. **Modurile şi căile de transmitere.** *S. schenckii* se transmite prin inocularea sporilor în tegumente o dată cu microplăgile înţepate produse de unele plante sau prin contaminarea unor leziuni cutanate, preexistente. Rareori micetul se transmite prin aerul inhalat care conţine spori. **Receptivitatea** este generală, dar sunt mai expuse anumite grupuri ocupaţionale: grădinari, florari, orezari etc. **Procesul epidemiologic** se manifestă, predominant, *sporadic* şi *endemo-epidemic*. Au fost descrise micro-epidemii prin producerea de „porţi de intrare" în contact cu cărbunele miner, plantele cu ţepi (trandafiri), fânul, muşchii de turbă, armadilos etc.

Semne clinice de recunoaştere

Forma cutaneo-limfatică a membrelor este cea mai frecventă. La două săptămâni de la inoculare se produce un şancru de inoculare ulcero-burjonat. În următoarele săptămâni apar multipli noduli nedureroşi cutanaţi similari de-a lungul traiectului limfatic proximal, care elimină intermitent mici cantităţi de puroi, apoi ulcerează. *Sporotrichoza cutanată* se poate localiza la nivelul feţei, cu extindere spre nas, cavitate buco-faringiană, ochi. *Forma diseminată* survine, mai frecvent, la persoane imunodeficiente. Micetul se poate disemina pe cale hematogenă, pulmonar, osteo-articular, muscular, nervos. *Diagnosticul micologic* constă în însămânţarea pe medii de cultură şi izolarea micetului din puroi, lichid articular, spută şi biopsie cutanată. La persoanele cu SIDA este indicată hemocultura, în sistemul centrifugare-liză.

Prevenţia

Educaţia populaţiei şi instrucţia grupurilor cu risc, îndeosebi ocupaţional, pot evita realizarea de „inoculări" accidentale ale micetului, prin microplăgi înţepate cu fragmente vegetale sau minerale.

Bibliografie

1. Bennett J.E.: *Sprotrichosis*: În: *Principles of Internal Medicine*; Harrison T.R. (coord.), ediţia a XIII-a, Internation Edition, vol. 1, 1999, 864-866.
2. Carr A., Marriott D., Fiele A. *et al.*: Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy; *Lancet*, 1998, 351, 256-261.
3. Gori S., Lupetti A., Moscato G. *et al.*: Pulmonary sporotrichosis with hyphae in a human immunodeficiency virus-infected patient. A case report; *Acta Cytol.*, 1997, 41, 519-521.
4. Hajjeh R., McDonnell S., Reef S. *et al.*: Outbreak of sporotrichosis among three nursey workers; *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 499-504.
5. Kauffman C.A.: Old and new therapies for sporotrichosis; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 981-985.
6. Kauffman C.A., Pappas P.G., McKinsey D.S. *et al.*: Treatment of lymphocutaneous and visceral sporotrichosis with fluconazole; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 22, 46-50.
7. Rex J.H., Okhuysen P.C.: *Sporothrix schenckii.* În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2695-2699.
8. Saravanakumar P.S., Eslami P., Zar F.A.: Lymphocutaneous sporotrichosis associated with a squirrel bite: Case report and review; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 23, 647-648.
9. Sigler L., Harris S.J.L., Dixon D.M. *et al.*: Microbiology and potential virulence of *Sporothrix cyanescens*, a fungus rarely isolated from blood and skin; *J. Clin. Microbiol.*, 1990, 28, 1009-1015.
10. Tambini R., Farina C., Fiocchi R. *et al.*: Possible pathogenic role for *Sporothris cyanescens* isolated from a lung lesion in a heart transplant patient; *J. Med. Vet. Mycol.*, 1996, 34, 195-198.

Criptococoza

Date generale

Criptococoza este o micoză sistemică cosmopolită, cauzată de un micet levuriform denumit *Cryptococcus neoformans*. Survine cel mai frecvent la bolnavii imunodeficienți sau cu hemopatii severe. Localizarea clinică, cea mai obişnuită, este meningoencefalitică. Criptococoza interesează mai întâi plămânul şi apoi diseminează în creier. Criptococoza este răspândită în întreaga lume, cu o tendință la reemergență, legată de existența bolnavilor cu SIDA. Astfel, în SUA, mai mult de jumătate dintre cazurile de criptosporidioză sunt înregistrate la bolnavii cu SIDA, iar meningita cu *Cryptosporidium* este cea mai frecventă infecție oportunistă la bolnavii cu imunodepresie severă din Africa Subsahariană. *Cryptococcus neoformans* a fost izolată din excrementele păsărilor domestice şi sălbatice şi din solul îngrăşat cu acestea şi, mai recent, pe scoarța de eucalipt.

Agentul etiologic

Criptococcus neoformans este un micet levuriform, sferic sau ovalar, cu diametru de 4-10 μm, înconjurat de o capsulă groasă, mucopolizaharidă, evidențiabilă sub forma unui halou clar prin tratare cu tuş de China şi care se înmulţeşte prin înmugurire. *C. neoformans* are două variante: *C. neoformans* var. *neoformans*, cu două serotipuri: A şi D, iar *C. neoformans* var. *gatti*, cu serotipurile B şi C, mai puțin patogene. Micetul cultivă uşor pe mediul Sabouraud, fără actidionă, în 2-4 zile, la 37°C, când se obțin colonii foarte mucoase, de culoare bej. Identificarea se face pe baza caracterelor culturale (cresc la 37°C, spre deosebire de alte specii nepatogene) morfologice, biochimice şi de patogenitate la şoarece. Antifungicele utilizate sunt amfotericina B şi, asociată cu fluocitozină, difuzează bine în LCR, dar unele tulpini devin rezistente.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de păsările domestice şi sălbatice excretoare de levuri prin materiile fecale sau picături Flügge. Porumbeii joacă un rol important ca sursă pentru *C. neoformans*. Aceştia elimină circa 50 milioane de levuri vii/mg fecale uscate. Asocierea *C. neoformans* cu picăturile Flügge ale păsărilor a fost explicată prin conținutul crescut în compuşi azotați, în special creatinină, care le favorizează dezvoltarea. Păsările sunt doar purtătoare de *C. neoformans* datorită temperaturii înalte a corpului. **Modurile şi căile de transmitere**. *Cryptococcus* se transmite uzual prin inhalarea aerului contaminat cu picături septice. În favoarea acestui mecanism pledează izolarea de particule viabile de *C. neoformans*, de mărime comparabilă cu depozitele alveolare (2 μm). Transmiterea directă de la o persoană la alta, prin picături septice, nu a fost demonstrată, dar rareori a fost semnalată implicarea grefelor de cornee şi a transplantului de rinichi provenit de la donatori cu infecție activă. Persoanele din laboratoarele de micologie sunt expuse intens la aerosolii conținând *C. neoformans*, fapt dovedit de frecvența mare a testelor cutanate pozitive la criptococină, dar nu s-au semnalat infecții pulmonare sau diseminate. **Receptivitatea**, la *C. neoformans*, este crescută la persoane imunodeficiente. În SUA, criptococoza a fost raportată la 5% dintre pacienții cu SIDA şi la 88% la cei din Africa Centrală. Boala poate surveni şi la pacienții cu limfocitopenie idiopatică, ca şi la cei cu deficiențe ale imunității celulare. După SIDA, cu risc crescut sunt receptorii de transplanturi asociate cu administrarea unor doze mari de corticosteroizi şi alți imunosupresori şi, de asemenea, pacienții cu boală Hodgkin şi sarcoidoză. În general, peste 50% dintre cazurile de criptococoză se întâlnesc la persoanele imunocompetente, mai frecvent la bărbați decât la femei. Procesul epidemiologic se manifestă *sporadic*. Criptococoza este răspândită în întreaga lume, fără a fi definită o anumită arie endemică, iar serotipurile A şi D sunt izolate frecvent, între altele, de la porumbei, din sol şi de pe scoarța de eucalipt, contaminată de păsări. În unele zone, cum este Franța, se întâlneşte serotipul D, iar B şi C se găsesc în regiunile tropicale şi subtropicale.

Semne clinice de recunoaştere

Criptococoza este diagnosticată, cel mai frecvent, în stadiul de meningoencefalită. Fără un tratament adecvat evoluează spre exitus, în decurs de două săptămâni până la câțiva ani. Manifestările clinice sunt reprezentate de cefalee, grețuri, demență, iritabilitate, confuzie. Febra şi rigiditatea de origine cerebrală sunt moderate sau absente. Doar 1/3 dintre pacienți prezintă edem papilar. Paralizii ale nervilor cranieni asimetrice survin la aproximativ 25% din cazuri. Complicațiile care pot să apară sunt: hidrocefalia, orbirea, demența, modificările personalității, iar diseminarea duce la comă şi deces. Necropsia, în decesele prin forme acute, evidențiază prezența edemului cerebral, iar în formele cronice, hidrocefalie. *Criptococoza pulmonară* determină manifestări la acest nivel doar la 40% dintre pacienți şi tuse la 20%; în general, evoluează asimptomatic şi cu tendință la vindecare spontană. Radioscopia pulmonară arată prezența unora sau a mai multor infiltrații pulmonare dense, bine circumscrise, care nu evoluează spre cavitație sau calcificare, iar fistulele pleurale şi adenopatia sunt rare. Leziunile pielii sunt prezente la 10% din pacienții cu criptosporidioză diseminată şi constau în una sau mai multe papule care cresc lent şi ulcerează central, iar leziuni osteolitice apar la 4% dintre pacienți şi se manifestă ca un abces rece. Uneori se mai pot înregistra cazuri de prostatită, endoftalmie, hepatită, pericardită, endocardită şi abcese renale. *Diagnosticul* de criptosporidioză este sugerat de prezența febrei şi a cefaleei la un pacient cu SIDA; neoplasm sau limfom. Puncția lombară este foarte utilă. Examenul microscopic, din sedimentul LCR colorat cu tuş de China, relevă levura incapsulată la peste 50% din cazuri. În LCR se poate evidenția scăderea glucozei şi creşterea proteinelor. Evaluarea antigenelor capsulare în LCR, ser, urină, spălătura bronşică, prin testul latex-aglutinare, se practică sistematic la bolnavii cu SIDA, testul pozitiv presupune evidențierea levurii prin examen direct sau cultivare. Antigenul capsular poate fi

evidențiat în LCR sau sânge, prin testul de latex-aglutinare, la 90% dintre pacienții cu meningoencefalită. Diagnosticul de certitudine poate fi stabilit prin izolarea *C. neoformans*, în cultură. *C. neoformans* este frecvent prezent în urina bolnavilor cu meningoencefalită. Fungemia survine la 10-30% dintre pacienți. Criptococoza pulmonară mimează radiologic cancerul. Izolarea *C. neoformans* din spută este posibilă doar la 10% din cazuri, decelarea antigenului seric numai la 1/3 din cazuri, interpretarea rezultatelor fiind dificilă fiindcă se poate întâlni ca saprofit endobronşic. Diagnosticul se stabileşte prin biopsie pulmonară. Criptococoza cutanată are asemănări cu sarcoidoza sau carcinomul, dar biopsia evidențiază prezența levurilor.

Prevenția

Prevenția specială include administrarea de fluconazol în doză de 200 mg pe zi, pentru a reduce incidența criptococozei la pacienții infectați cu HIV cu limfocite CD4 < 200/μm. Pacienții cu SIDA şi criptococoză sunt tratați inițial cu amfotericină B i.v., 0,7 mg/kgc/zi, timp de cel puțin 2 săptămâni, până la stabilizarea stării clinice, urmată de administrarea fluconazolului, în doză de 400 mg/zi.

Bibliografie

1. Bennett J.E.: *Cryptococcosis*. În: *Principles of Internal Medicine*; Harrison T.R., ediția a XIII-a, vol. 1, 1994, 858-860.
2. Casadevall A., Mukherjee J., Yuan R. *et al.*: Management of injuries caused by *Criptococcus neoformans* – contaminated needles; *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 19, 951-953.
3. Casadevall A.: Antibody immunity and invasive fungal infections; *Infect. Immun.*, 1995, 63, 4211-4218.
4. Diamond R.D.: *Cryptococcus neoformans*. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2707-2718.
5. Dimino-Emme L., Gurevitch A.W.: Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis; *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995, 32, 844-850.
6. Dromer F., Mathoulin S., Dupont B. *et al.*: Epidemiology of cryptococcosis in France: A 9-year survey (1985-1993). French Cryptococcosis Study Group; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 23, 82-90.
7. Dromer F., Mathoulin S., Dupont B. *et al.*: Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: Retrospective analysis of 83 cases; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 22, Suppl. 2, S154-S160.
8. Feldmesser M., Harris C., Reichberg S. *et al.*: Serum cryptococcal antigen in patients with AIDS; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 23, 827-830.
9. Harrison T.S., Nong S., Levitz S.M.: Induction of human immunodeficiency virus type 1 expression in monocytie cells by *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans*; *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 485-491.
10. Kozel T.R., de Jong B.C., Grinsell M.M. *et al.*: Characterization of anticapsular monoclonal antibodies that regulate activation of the complement system by the *Cryptococcus neoformans* capsule; *Infect. Immun.*, 1998, 66, 1538-1546.
11. Meyohas M.C., Roux P., Bollens D. *et al.*: Pulmonary cryptococcosis: Localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 628-633.
12. Mitchell T.G., Perfect J.R.: Cryptococcosis in the era of AIDS – 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995, 8, 515-548.
13. Murakawa G.J., Kerschmann R., Berger T.: Cutaneous *Cryptococcus* infection and AIDS. Report of 12 cases and review of the literature; *Arch. Dermatol.*, 1996, 132, 545-548.
14. Speed B., Dunt D.: Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 28-36.
15. Venkateswardu K., Taylor M., Manning N.J. *et al.*: Fluconazole tolerance in clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, 41, 748-751.
16. White M., Cirrincione C., Blevins A. *et al.*: Cryptococcal meningitis: Outcome in patients with AIDS and patients with neoplastic disease; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 165, 960-963.
17. *** HIV/AIDS Surveillance Report: U.S. HIV and AIDS Cases Reported through December 1995; Atlanta: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, 1996, 17-18.

Histoplasmoza

Date generale

Histoplasmoza este o micoză cosmopolită cauzată de un fung dimorfic, *Histoplasma capsulatum*, interesând, în special, sistemul reticulo-endotelial. Survine, cel mai frecvent, ca infecție pulmonară autolimitantă, asimptomatică și, secundar, ca histoplasmoză diseminată acută sau cronică, cu prognostic rezervat. Histoplasmoza este întâlnită, din ce în ce mai frecvent, ca o infecție oportunistă la pacienții imunodeficienți prin agenți farmaceutici sau SIDA. *Histoplasma capsulatum* a fost descoperită, în anul 1905, de Darling și considerată eronat protozoar. În 1912, Da Rocha Lima îl include în categoria fungilor. Abia 20 de ani mai târziu, *H. capsulatum* a fost izolat pe mediu artificial și i s-a demonstrat caracterul dimorfic: creșterea la temperatura camerei ca a unui micet și la 37°C ca o levură. O perioadă lungă de timp, leziunile pulmonare din histoplasmoză au fost atribuite tuberculozei, astfel, în zonele sud-estice ale SUA, mulți bolnavi din sanatoriile de tuberculoză, internați pe baza radiografiilor pulmonare, aveau, în realitate, histoplasmoză. *H. capsulatum* este un fung de origine telurică. A fost izolat din natură, pentru prima dată, din apropierea unei ferme de păsări. Încercările de a-l izola din cloaca acestora au eșuat, demonstrând că nu sunt infectate. Liliecii sunt purtători, în tractusul gastrointestinal, de *H. capsulatum* pe care îl elimină prin excretele lor. Histoplasmoza este întâlnită în întreaga lume, însă mai frecvent în anumite zone. Ariile endemice sunt probabil determinate de existența în natură a unor condiții favorabile creșterii micetului. *H. capsulatum* preferă solul umed, bogat în excrete de păsări și lilieci. În aceste zone s-au raportat izbucniri epidemice, după 5 până la 18 zile de la expunere la pulberile contaminate (cu ocazia unor munci de secare, excavare, forare a solului sau de curățire a adăposturilor pentru păsări). În SUA, infecția este mai frecventă în statele din centrul, sud-estul și vestul mijlociu. Mai rar, este întâlnită în America Centrală și de Sud, Africa Centrală și de Sud, Extremul Orient, Oceania și Europa.

Agentul etiologic

Histoplasma capsulatum este un micet dimorfic (levură și filamente). În ciuda numelui, nu este capsulat. Are două variante: *H. capsulatum capsulatum* (cu levuri mici) și *H. duboisii* (cu levuri mari). Aceste variante se disting prin epidemiologia și simptomatologia pe care o induc. De aspect identic în cultură, sunt diferențiate în stare parazitară *in vivo* prin mărime, tipul de celule parazitare și reacțiile provocate. *H. capsulatum*, la om, se prezintă obișnuit, sub formă de levură sferică, cu diametrul de 2-4 μm, uneori înmugurită. În țesuturi și celulele epiteliale se pot întâlni levuri mari, mai puțin virulente decât cele mici și reprezintă, probabil, faza dormantă sau persistentă a fungului. Histoplasma este unică printre fungii patogeni prin aceea că este un parazit intracelular. Se găsește, în mod obișnuit, în celulele sistemului reticulo-endotelial. În stare saprofită, în cultură pe mediul Sabouraud, la 37°C sau în solul regiunilor endemice, se prezintă sub formă miceliană: filamente septate și ramificate, cu o grosime de 1-3 μm și cu două tipuri de spori (conidii): mari (macroconidii), ovalari, cu diametrul de 8-15 μm, tuberculați (cu suprafața decorată cu protruzii subțiri) și mici (microconidii), sferici, cu diametrul de 2-5 μm; sunt elemente infectante. Microconidiile sunt destul de mici pentru a ajunge în alveole prin inhalare, unde se reproduc prin înmugurire multipolară. Induc reacții intense granulomatoase, cu evoluție spre necroză prin cazeificare și calcificare, care mimează tuberculoza. La copil, infecția primară, în mod obișnuit, se vindecă complet; pot rămâne însă puncte calcificate în ganglionii hilari sau plămâni. Diseminarea tranzitorie, care durează ore sau zile, poate determina apariția unor granuloame calcificate în splină. La adult se găsesc în plămâni mase rotunde de țesut vindecat cu sau fără calcificare centrală. Se consideră că expunerile repetate conferă protecție. În Africa, *H. capsulatum* var. *capsulatum* coexistă cu *H. capsulatum* var. *duboisii*. Forma levurică este mare (15 μm diametru) și cu pereți mai groși. Se presupune că micetul este inhalat o dată cu pulberea din sol, deși infecția pulmonară primară nu a fost demonstrată. În mod natural, infecția *H. capsulatum duboisii* a fost raportată la maimuța *Cynoxcephalus* și babuin.

Procesul epidemiologic

Agentul patogen se găsește în solul bogat în excrete de pasăre sau lilieci, unde crește, dacă temperatura este de 22°-28°C și o umiditate relativă de 67-87%, condiții caracteristice zonelor temperate. *H. capsulatum* se găsește la suprafața solului și până la adâncimea de 20 cm; preferă solul acid, umed și cu un conținut bogat în azot. În zonele unde trăiesc multe păsări, solul este intens contaminat cu *Histoplasma* (10^5 particule infecțioase/gram de sol). Există o legătură strânsă între *H. capsulatum* și prezența păsărilor și a liliecilor ale căror excrete contaminează solul. Liliecii sunt infectați, în mod natural, cu *H. capsulatum*; nu există însă dovezi că păsările se pot infecta sau pot deveni purtători. **Modurile și căile de transmitere.** *Histoplasma capsulatum* se transmite prin aerul contaminat cu microspori. În mod obișnuit, histoplasmoza survine prin inhalarea microsporilor. Foarte rar, transmiterea se face prin ingestie sau contaminarea unor leziuni cutanate preexistente. *H. capsulatum* nu se transmite de la om la om. **Receptivitatea** la infecția cu *H. capsulatum* este generală. Există anumite grupuri cu risc ocupațional: speologi, muncitori din construcții (reabilitarea unor clădiri în care au locuit păsări sau lilieci) sau agricultură, care pot inhala pulberea contaminată. Histoplasmoza sub formă diseminată survine la persoane imunodeficiente. Procesul epidemiologic se manifestă *sporadic* sau *endemic* la persoane cu risc ocupațional. Zonele endemice majore pentru histoplasmoză sunt reprezentate de valea râului Mississippi și Ohio în estul SUA, în care trăiesc un număr mare de grauri. Incidența infecției apreciată prin teste cutanate arată că interesează mai mult de 95% din populație.

Semne clinice de recunoaştere

Histoplasmoza primară pulmonară este îndeosebi asimptomatică, iar în formele cu evoluție medie se întâlnesc tusea, febra, astenia. Radiografia pulmonară arată adenopatie hilară, însoțită de una sau mai multe zone cu pneumonie. La copii, adenopatia hilară poate exercita compresii temporare asupra bronhiei lobului mijlociu. Rar, ganglionii hilari pot să evolueze spre cazeificare cu un proces de fibroză în jur. Localizările mediastinale se pot incapsula prin fibrozare progresivă şi pot compresa venele pulmonare, vena cavă superioară, arterele pulmonare şi esofagul. În unele epidemii, s-a constatat eritemul nodos sau multiform. *Histoplasmoza pulmonară cronică* debutează lent, gradat (săptămâni, luni), prin tuse productivă din ce în ce mai supărătoare, pierdere în greutate şi, uneori, transpirații nocturne. Radiografia pulmonară relevă infiltrate apicale fibronodulare uni- sau bilaterale. Aproximativ 1/3 din cazuri se vor stabiliza sau se vor remite spontan. La restul se constată o evoluție insidioasă, cu retracția sau cavitația lobilor superiori şi cu extindere spre celelalte arii ale plămânilor, ale căror funcție este compromisă suplimentar şi de emfizemul care poate surveni. Decesul poate surveni după luni sau ani de zile. *Histoplasmoza diseminată acută* poate fi confundată cu tuberculoza miliară. Clinic, se constată febră, emaciere, adeno- şi hepatosplenomegalie, icter, pancitopenie, ca expresie a unei diseminări cronice. În 25% dintre cazuri, infecția poate fi mai localizată, manifestată prin ulcerații indurate ale gurii, limbii, nasului sau laringelui. Pot fi semnalate, de asemenea, hepatita granulomatoasă, boala Addison, ulcerațiile gastrice şi meningita. Examenul radiologic arată prezența unor noduli diseminați, chiar şi cu aspect miliar. Complicațiile respiratorii apar doar la 50% dintre leziuni asociate cu imunodepresie severă (CD4 < 75/mm^3). *Histoplasmoza oculară*. Infecția cu *H. capsulatum* var. *duboisii* este rară în afara Africii. Manifestările clinice oculare sunt asociate cu localizările cutanate sau osoase. *Diagnosticul* histoplasmozei, suspectat clinic, se bazează pe evidențierea micetului (sub formă de levură), histologic sau prin cultivare, iar serologic, prin evidențierea anticorpilor în ser sau LCR, folosind ca antigen un filtrat de cultură numit histoplasmină sau levuri întregi din celule, dar frecvent se obțin reacții fals pozitive sau negative. Testul de elecție este RFC, în care titrurile mai mari de 1/32 arată absența bolii. Se poate utiliza şi testul de imunodifuzie cu histoplasmină. Testele cutanate cu histoplasmină pot releva expunerea anterioară la *H. capsulatum* şi se folosesc pentru a identifica zonele endemice. Diagnosticul de histoplasmoză diseminată la pacienți cu SIDA este diferit clinic şi radiologic, dar habitatul într-o zonă endemică îl poate sugera. Detectarea micetului în sânge, aspiratul medular sau conținutul lavajului bronhoalveolar prin examen microscopic ori cultură, sau evidențierea antigenului specific prin RIA sau PCR în urină sau ser sangvin sunt utile în diagnosticul histoplasmozei şi monitorizarea terapiei.

Prevenția

Prevenția şi terapia histoplasmozei pot beneficia de utilizarea itraconazolului pe cale orală, în doză de 200 mg/zi; în forma pulmonară şi amfotericină B, în doză de 0,6 mg/kgc/zi, iar după îmbunătățirea stării clinice se înlocuieşte cu itraconazol în doză de 200 mg, de două ori/zi la bolnavii cu forma fibronodulară cronică sau diseminată; pentru pacienții cu SIDA se foloseşte itraconazolul pentru toată viața pentru a preveni recăderile. Persoanele cu imunocompetență pot primi itraconazol, 200 mg de 2 ori/zi, timp de 6-12 luni sau ketoconazol, în doză unică, de 400-800 mg zilnic, la pacienți imunocompetenți, fără implicarea sarcinii.

Bibliografie

1. Allendoerfer R., Deepe G.S. Jr.: Blockade of endogenous TNF-α exacerbates primary and secondary pulmonary histoplasmosis by differential mechanisms; *J. Immunol.*, 1998, 160, 6072-6082.
2. Batanghari J.W., Goldman W.E.: Calcium dependence and bioding incultures of *Histoplasma capsulatum*; *Infect. Immun.*, 1997, 65, 5257-5261.
3. Bennett J.E.: *Histoplasmosis*. În: *Principles of Internal Medicine*; Harrison T.R. (coord.), ediția a XIII-a, vol. 1, International Edition, 1994, 856-857.
4. Carter D.A., Burt A., Taylor J.W. *et al.*: Clinical isolates of *Histoplasma capsulatum* from Indianapolis, Indiana, have a recombining population structure; *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34, 2577-2584.
5. Deepe G.S.: *Histoplasma capsulatum*. În: *Principles and Practice of Infectious Disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2718-2732.
6. Eissenberg L.G., Poirier S., Goldman W.E.: Phenotypic variation and persistence of *Histoplasma capsulatum* yeasts in host cells; *Infect. Immun.*, 1996, 64, 5310-5314.
7. Mathisen D.J., Grillo H.: Clinical manifestations of mediastinal fibrosis and histoplasmosis; Ann. Thorac. Surg., 1992, 54, 1053-1058.
8. McKinsey D.S. *et al.*: Long-term amphotericin B therapy for disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); *Ann. Intern. Med.*, 1989, 111, 655-658.
9. Peddi V.R., Haribaran S., First M.R.: Disseminated histoplasmosis in renal allograft recipients; *Clin. Transplant*; 1996, 10, 160-165.
10. Sarosi G.A., Johnson P.C.: Disseminated histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14 (Suppl.), 560-567.
11. Wheat L.J., Connolly-Stringfield P.A., Baker R.L. *et al.*: Disseminated histoplasmosis in the acquired immunedeficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature; *Medicine* (Baltimore), 1990, 69, 361-374.
12. Wheat J.L. *et al.*: Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature; *Medicine*, 1990, 69, 361-364.

Blastomicoza

Date generale

Blastomicoza este o micoză sistemică cauzată de un fung dimorfic, denumit *Blastomyces dermatitidis* şi care evoluează ca o infecţie cronică, mai întâi pulmonară, care se poate disemina sangvin, implicând alte ţesuturi: piele, măduvă, sistemul genito-urinar. Este semnalată, cel mai frecvent, în America de Nord. Blastomicoza a fost, prima dată, menţionată în anul 1894, de Gilchrist şi considerată iniţial, în mod eronat, a fi o protozooză, dar ulterior, în colaborare cu Stokes, s-a stabilit că boala este determinată de un fung, pe care l-au izolat. *B. dermatitidis* se găseşte în natură, în solul cald şi umed, din zonele împădurite, bogat în resturi organice din vegetaţie. Rar, blastomicoza a fost înregistrată în America Centrală şi de Sud, India şi Orientul Mijlociu. Poate fi întâlnită la bolnavii cu SIDA, în zonele endemice din America.

Agentul etiologic

Blastomyces dermatitidis este un fung dimorf; cultivă la temperatura camerei, în 1-3 săptămâni, sub formă filamentoasă, iar la 37°C, ca o levură sferică. La om se găseşte sub formă de levuri înmugurite, cu aspect rotund, cu diametrul de 8-15 μm şi uneori mai mari, cu un perete gros cu un mugure ataşat printr-o bază largă (4-5 μm), care rămâne astfel până ce are aceleaşi dimensiuni ca celula mamă, adeseori formând lanţuri de 3-4. Levuri cu aceleaşi caracteristici pot fi observate în ţesuturi şi secreţii şi permit diferenţierea de alţi fungi. Pe baza exoantigenului levuric, se disting serotipurile A şi B. Serotipul A se întâlneşte numai în Africa. Uneori, ambele serotipuri se întâlnesc la acelaşi bolnav. Anticorpii nu conferă imunitate. Formele filamentoase formează spori mici, rotunzi sau ovalari, cu diametrul de 2-10 μm. Conidiile sunt elemente infecţioase pentru om. Conversia formei filamentoase în levură, la 37°C, serveşte la identificare.

Procesul epidemiologic

Agentul patogen se găseşte în sol, sub formă filamentoasă şi se transmite prin aer contaminat cu microconidiile, care sunt elemente infecţioase antrenate din sol. Transmiterea *directă*, prin implantare cutanată, este rară. **Receptivitatea**, la infecţia cu *B. dermatitidis*, este generală. Nu există grupuri ocupaţionale cu risc. Micoza se poate întâlni la bolnavii cu SIDA. Incidenţa cea mai mare a infecţiei se întâlneşte la vârsta de 30-50 de ani şi mai ales la bărbaţi. **Procesul epidemiologic se manifestă** *sporadic* şi prin *epidemii* cu extensie limitată.

Semne clinice de recunoaştere

Blastomicoza debutează ca o boală pulmonară, cu o evoluţie cronică sau recurentă. Un număr redus de pacienţi prezintă pneumonie acută autolimitantă, care se vindecă în decurs de o lună şi se manifestă prin febră, tuse productivă, mialgii, astenie. La majoritatea pacienţilor blastomicoza *debutează insidios*, are o *evoluţie cronică* şi prezintă: febră, tuse, dureri toracice, pierdere în greutate. *Leziunile cutanate* reprezintă cea mai frecventă manifestare extrapulmonară a blastomicozei. Survin frecvent în asociere cu infecţia pulmonară. Se întâlnesc două tipuri de leziuni, verucoase sau ulcerative, localizate în zonele expuse; se pot constata leziuni la nivelul mucoasei nazale, bucale şi laringiene. În blastomicoza de inoculare, leziunile cutanate sunt însoţite de adenopatii regionale. Nodulii subcutanaţi, (abcese reci) care drenează spontan, apar în histoplasmoza pulmonară ca expresie a unei evoluţii acute, grave. Leziuni de osteoliză survin în majoritatea oaselor şi se prezintă ca abcese reci. Apar în asociere cu infecţia pulmonară sau cu manifestări extrapulmonare. La 30-35% dintre bărbaţi s-au înregistrat leziuni la nivelul prostatei sau epididimului, care mimează tuberculoza, manifestându-se prin hipertrofia prostatei şi piurie. La bolnavii cu SIDA apar, obişnuit, meningite şi abcese cerebrale. Nici un simptom clinic nu este caracteristic. Diagnosticul este precizat prin izolarea micetelor din spută, puroi sau urină.

Prevenţia

Măsurile generale de protecţie se vor adresa îndeosebi persoanelor cu imunosupresie, care sunt cele mai expuse riscului ca, după inhalarea pulberilor de sol cu microconidii, să contracteze infecţia. Voiajorii în zonele cu blastomicoză vor lua măsuri suplimentare de evitare a inhalării pulberilor de sol care ar putea vehicula fungul patogen.

Bibliografie

1. Bradsher R.W.: Blastomycosis: Fungal infections of the lung. Update 1989; *Semin. Respir. Infect.*, 1990, 5, 105-108.
2. Chapman S.W.: *Blastomyces dermatitidis*. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol.2, Churchill-Livingstone, 2000, 2773-2745.
3. Klein B.S. *et al.*: Serological tests for blastomycosis: Assessments during a large point-source outbreak in Wisconsin; *J. Infect. Dis.*, 1989, 155, 262-266.
4. Klein B.S., Newman S.L.: Role of cell-surface molecules of *Blastomyces dermatitidis* in host-pathogen interactions; *Trends. Microbiol.*, 1996, 4, 246-251.
5. Lagging L.M., Breland C.M., Kennedy D.J. *et al.*: Delayed treatment of pulmonary blastomycosis causing vertical osteomyelitis, paraspinal abscess and spinal cord compression; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1994, 26, 111-115.

6. Pappas P.G., Threlkeld M.G., Bedsole G.D. *et al.*: Blastomycosis in immunocompromised patients; *Medicine* (Baltimore), 1993, 72, 311-325.
7. Pappas P.G., Bradsher R.W., Kaufman C.A. *et al.*: Treatment of blastomycosis with higher dose fluconazole; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25, 200-205.
8. Reder P.A., Neel H.B.: Blastomycosis in otolaryngology: Review of a large series; *Laryngoscope*, 1993, 103, 53-58.
9. Serody J.S., Mill M.R., Detterbeck F.C. *et al.*: Blastomycosis in transplant recipients: Report of a case and review; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 16, 54-58.
10. Vaaler A.K., Bradsher R.W., Davies S.F.: Evidence of subclinical blastomycosis in forestry workers in northern Minnesota and northern Wisconsin; *Am. J. Med.*, 1990, 89, 470-476.
11. Wheat J.: Endemic mycoses in AIDS: a clinical review; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995, 8, 146-159.

Coccidioidoza

Date generale

Coccidioidoza este o micoză, cel mai frecvent pulmonară, cauzată de fungul *Coccidioides immitis*, cu o importanță majoră în zonele endemice din sud-vestul SUA și nordul Mexicului. În aceste zone, coccidioidoza interesează mai mult de 90% din populație și se manifestă sub formă de infecție pulmonară frecvent asimptomatică. La bolnavii cu SIDA, infecția îmbracă un aspect diseminat grav. Coccidioidoza este cunoscută de mai bine de 100 de ani, dar abia în ultimul deceniu importanța sa ca problemă de sănătate publică a crescut, atât în regiunile endemice, cât și în cele neendemice. Timp de trei decade, coccidioidoza a fost considerată ca o infecție rară și aproape invariabil mortală. În 1929, a fost raportată la un student la medicină, ca infecție accidentală de laborator, sub formă respiratorie tranzitorie. Această supraviețuire neașteptată a intensificat cercetările asupra acestei micoze sistemice. Smith C.E. *et al.* au pus la punct teste cutanate și serologice, utilizate în laboratoare și astăzi. Cu aceste mijloace serologice a putut fi descris aspectul clinic al infecției, în anii 1950. Astăzi, coccidioidoza constituie o importantă problemă de sănătate datorită modificărilor demografice și a medicinei contemporane. În primul rând, riscurile populației la expunere au crescut prin migrație, turism. În al doilea rând, există un grup mare populațional cu deficiențe ale imunității celulare care este receptiv la infecții severe. În ultimii zece ani au fost obținute succese în prevenirea și tratarea coccidioidozei care oferă noi oportunități pentru management.

Agentul etiologic

Coccidioides immitis este un fung dimorfic, cu formă filamentoasă în culturi artificiale și în sol, produce artrospori (4x6 μm), ușor dispersați de vânt și, dacă sunt inhalați, ajung în plămâni, unde se dezvoltă și formează sferule (30-40 μm) pline cu ensospori (2-5 μm). Prin ruperea peretelui acestor sferule se eliberează endosporii care, prin dezvoltare, formează noi sferule în țesuturile alăturate sau, după diseminare, în alte organe. *C. immitis* este un micet saprofit prezent în solul din zonele endemice.

Procesul epidemiologic

Nu există **sursă de agent patogen** umană sau animală, deoarece *C. immitis* se găsește în sol sub formă filamentoasă, producătoare de artrospori, care sunt elementele infecțioase. **Modurile și căile de transmitere.** *C. immitis* se transmite *indirect* prin aerul contaminat cu artrospori care, prin inhalare, pot produce îmbolnăvirea omului și a animalelor. **Receptivitatea** este generală, dar persoanele imunodeficiente pot dezvolta o formă diseminată, gravă. De exemplu, 2/3 dintre receptorii de transplant renal pot dezvolta infecții coccidioidiene progresive, diseminate. Mai frecvent sunt afectate grupurile cu risc profesional: muncitorii expuși inhalării pulberilor, agricultorii, grădinarii, constructorii, excavatoriștii și alții. **Procesul epidemiologic se manifestă** *sporadic*, *endemic* sau *epidemic*. Particularitățile climaterice sunt foarte importante în stabilirea și delimitarea ariilor endemice și constau în existența unui anotimp ploios care să permită creșterea micetului, urmat de o perioadă lungă uscată, călduroasă, în care se produc numeroși artrospori care sunt dispersați de vânt. Astfel, au fost semnalate epidemii de coccidioidoză legate de excavații arheologice, cutremure de pământ, furtuni puternice ș.a.

Semne clinice de recunoaștere

Perioada de *incubație* este de 1-3 săptămâni. *Infecția pulmonară* primară este asimptomatică în 60% din cazuri, iar în formele pulmonare simptomatice bolnavii pot prezenta febră, tuse, dureri toracice, astenie și, uneori, fenomene de sensibilizare. Examenul radiologic relevă un infiltrat pulmonar, adenopatie hilară sau revărsate pleurale. Formula leucocitară arată o hipereozinofilie moderată. Vindecarea survine în câteva zile. Complicațiile infecției inițiale pot să apară după 2 ani de la expunere, astfel că afectarea pulmonară cronică are ca substrat o pneumonie cavitară, cu un perete subțire și se manifestă prin tuse și hemoptizii. *Coccidioidoza diseminată* este o complicație gravă care survine la persoane imunodeficiente și se manifestă prin tuse productivă, febră și pierdere în greutate, iar examenul radiologic relevă adenopatie hilară și paratraheală. Serologic se constată titruri mari și persistente ale anticorpilor fixatori de complement. *Diseminarea extrapulmonară* poate interesa măduva, pielea, țesutul subcutanat, meningele, articulațiile etc. și survine la persoane imunodeficiente la care, fără o terapie adecvată, coccidioidoza diseminată evoluează spre deces. O manifestare similară a fost înregistrată la femeia gravidă, în primul trimestru de sarcină sau imediat *post-partum*. Examenul micologic poate preciza diagnosticul la pacienții cu sindroame de diseminare sau complicații

oculare. Decelarea *C. immitis* în spută, urină, puroi se face prin examen microscopic şi/sau cultură. Sferulele sunt vizibile în frotiuri colorate cu hematoxilină-eozină. Deşi izolarea prin cultură creşte sensibilitatea depistării, identificarea sferulelor prin examen direct este mai rapidă. Manipularea produselor patologice trebuie făcută cu prudenţă fiindcă există riscul infecţiei de laborator. *Diagnosticul serologic* este indicat mai ales în infecţia coccidioidiană primară şi în meningita cronică şi se poate realiza utilizând testul de precipitare în tub, care poate detecta IgM care apar imediat după debutul bolii, permiţând astfel un diagnostic precoce; RFC în care titrul anticorpilor ≥ 1/16 este asociat cu diseminarea extrapulmonară; testele de imunodifuzie pot decela IgM, dar necesită laboratoare de înaltă specializare; ELISA şi latex-aglutinarea sunt în curs de evaluare, iar PCR nu este folosită în mod curent. *Testele cutanate* sunt utile numai în investigaţiile epidemiologice pentru definirea ariilor endemice. *Terapia* formelor grave, diseminate, se bazează pe administrarea de amfotericină B, ketoconazol sau itraconazol.

Prevenţia

Prevenţia generală este necesară pentru a realiza, prin educaţie, cooperarea populaţională la autoprotecţie şi la o supraveghere a persoanelor şi grupurilor cu risc crescut. *Prevenţia specială* cu antifungice are indicaţii pentru unele persoane sau grupuri cu risc major de infecţie. *Prevenţia specifică* nu beneficiază de vaccinuri cu utilizare largă. Strategia prevenţiei prin vaccin a coccidoidozei se bazează pe constatarea că persoanele infectate în mod natural dezvoltă o imunitate durabilă. Se află în experimentare vaccinuri preparate pe bază de recombinanţi genetici.

Bibliografie

1. Ampel N.M., Dols C.L., Galgiani J.N.: Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection. Results of a prospective study in coccidioidal endemic area; *Am. J. Med.*, 1993, 94, 235-240.
2. Galgiani J.N., Grace G.M., Lundergan L.L.: New serologic tests for early detection of coccidioidomycosis; *J. Infect. Dis.*, 1991, 163, 671-674.
3. Galgiani J.N., Catanzaro A., Cloud G.A. *et al.*: Fluconazole therapy for coccidioidal meningitis; *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, 28-35.
4. Hall K.A., Sethi G.S.K., Rosado L.J. *et al.*: Coccidioidomycosis and heart transplantation; *J. Heart Lung Transplant*, 1993, 12, 525-526.
5. Hall K.A., Copleand J.G., Zukoski C.F. *et al.*: Markers of coccidioidomycosis before cardiac or renal transplantation and the risk of recurrent infection; *Transplantation*, 1993, 55, 1422-1424.
6. Asmail Y., Arsura E.L.: Eosinophilic meningitis associated with coccidioidomycosis; *West. J. Med.*, 1993, 158, 300-301.
7. Kirkland T.N., Fierer J.: Coccidioidomycosis: A reemerging infectious disease; *Emerging. Infect. Dis.*, 1996, 2, 192-199.
8. Kirland T.N., Finley F., Orsborn K.I. *et al.*: Evaluation of the proline-rich antigen of *Coccidioides immitis* as a vaccine in mice; *Infect. Immun.*, 1998, 66, 3519-3522.
9. Padhye A.A., Smith G., Standard P.G. *et al.*: Comparative evaluation of chemiluminescent DNA probe assays and exoantigen tests for rapid identification of *Blastomyces dermatitidis* and *Coccidioides immitis*; *J. Clin. Microbiol.*, 1994, 32, 867-870.
10. Pappagianis D., Zimmer B.L.: Serology of coccidioidomycosis; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1990, 3, 247-268.
11. Smith C.E., Saito M.T., Simons S.A.: Pattern of 39 500 serologic tests in coccidioidomycosis; *JAMA*, 1956, 160, 546-552.
12. Stevens D.A.: Itraconazole and fluconazole for treatment of coccidioidomycosis; *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 18, 470-472.
13. Zartarian M., Peterson E.M., De la Maza L.M.: Detection of antibodies to *Coccidioides immitis* by enzyme immunoassay; *Am. J. Clin. Pathol.*, 1997, 107, 148-153.
14. Wieden M.A., Galgiani J.N., Pappagianis D.: Comparison of immunodiffusion techniques with standard complement fixation assay for quantitation of coccidioidal antibodies; *J. Clin. Microbiol.*, 1983, 18, 529-534.
15. Winn R.E., Johnson R., Galgiani J.N. *et al.*: Cavitary coccidioidomycosis with fungus ball formation: Diagnosis by fiberoptic bronchoscopy with coexistence of hyphae and spherules; *Chest.*, 1994, 105, 412-416.
16. *** Centers for Disease Control and Prevention. Addressing Emerging Infectious Diseases Threats: *A Prevention Strategy for the United States*. Rockville, Md: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994, 1-4.

Mucormicoza

Date generale

Mucormicoza este cauzată de fungi filamentoşi din ordinul *Mucorales.* Survin la persoane cu hemopatii maligne, diabet zaharat, malnutriţie severă etc. În trecut era cunoscută sub denumirea de phicomicoză sau zigomicoză. Zigomicoza este un termen care include mucormicoze şi entomophtormicoze. Deoarece nu toate zigomicetele cauzează acelaşi tip de boală, se consideră că denumirea de zigomicoză este prea vagă pentru clinician. În plus, clasa *Zygomyces* conţine ordinul *Entomophtorales.* Fungii din acest ordin cauzează sindroame clinic distincte denumite entomophtormicoze, care sunt infecţii ale ţesutului subcutanat sau ale sinusurilor paranazale şi se întâlnesc în zonele tropicale.

Agentul etiologic

Zigomicetele sunt fungi filamentoşi care cresc sub formă de hife, atât în mediul înconjurător, cât şi în ţesuturi. Clasificarea taxonomică se bazează pe caracteristicile morfologice sau pe cele biochimice (asimilarea carbohidraţilor) şi temperatura maximală de creştere. Cultivă pe diverse medii, timp de 2-5 zile. Cicloxemida inhibă creşterea acestor fungi. Speciile de *Rhizopus* sunt cel mai frecvent izolate, urmate de *Rhizomucor.* Aceste genuri se pot diferenţia prin examen microscopic prin prezenţa şi localizarea rhizoiţilor, prezenţa apofizelor şi morfologia columelei. Identificarea este utilă pentru a diferenţia speciile de contaminare de cele parazite, izolate dintr-un produs patologic. Genurile mai rar întâlnite sunt *Cunnighamella*, *Saksendea*, *Mucor* şi *Apophysomyces*, care produc boli cu acelaşi aspect clinic. *Morfologic*, zigomicetele se prezintă sub formă de filamente groase (10-20 μm în diametru), neseptate, cu ramificaţii în unghi drept. Identificarea genului şi speciei se face pe baza caracterelor culturale. Nu pot fi izolaţi din ţesuturi prin cultivare, din motive încă necunoscute. Mucoraceele sunt fungi ubicvitari şi se întâlnesc în materia în descompunere, de exemplu, *Rhizopus* spp. poate fi evidenţiat cu uşurinţă pe pâinea în descompunere, dezvoltând spori infectanţi. Prezenţa sporilor a fost evidenţiată pe suprafaţa unor benzi adezive restante, pe apăsătoare de limbă sau pe recoltoare de lemn, utilizate în laboratoarele de microbiologie. Aceste micete nu sunt sensibile la nici unul dintre preparatele imidazolice cu largă utilizare: ketoconazol, itraconazol sau fluconazol. Agenţii antifungici mai noi, cum ar fi voriconazolul şi SCH 56592, ar putea fi activi, dar nu există suficiente informaţii. Amfotericina B este singurul antifungic care dă rezultate satisfăcătoare în tratamentul formelor diseminate ale infecţiei.

Procesul epidemiologic

Sursele de zigomicete se găsesc în materia în descompunere, pe care cresc cu uşurinţă. *Mucoraceaele* au o mare capacitate de a produce spori (conidii), care sunt elementele infecţioase. **Modurile şi căile de transmitere.** *Mucoraceaele* sunt răspândite ubicvitar şi se transmit pe calea aerului care vehiculează sporii infecţioşi. Transmiterea prin ingestie de alimente conţinând fungi a fost, de asemenea, semnalată. Transmiterea *directă*, prin piele, este posibilă prin intermediul unor leziuni traumatice. **Receptivitatea** la infecţia cu *Mucorales* este limitată la persoanele cu imunodeficienţe severe: diabetici, malnutriţi, receptori de transplante medulare. **Procesul epidemiologic se manifestă** obişnuit *sporadic*, sau *endemo-epidemic*, interesând persoanele cu risc. Au fost raportate epidemii de mucormicoză cutanată după utilizarea unor comprese adezive, apăsătoare de limbă contaminate.

Semne clinice de recunoaştere

Mucormicoza se poate prezenta sub formă de cinci entităţi diferite: rinocerebrală, pulmonară, cutanată, gastrointestinală, cerebrală, în funcţie de boala de bază a pacientului sau condiţiile predispozante. Astfel, diabeticii fac deseori mucormicoză rinocerebrală; cei cu leucopenie sau neutropenie prin transplant de măduvă sau alte boli fac mucormicoză cerebrală sau pulmonară; în caz de malnutriţie protein-calorică severă, uremie, boli diareice, se înregistrează forma gastrointestinală. Mucormicoza diseminată survine la pacienţi cu imunodeficienţe severe, asociate cu transplant de măduvă sau leucemie acută. *Mucormicoza rinocerebrală* debutează la nivelul narinelor şi sinusurilor paranazale, cu febră, dureri moderate sinusale, congestia mucoasei nazale sau rinoree sangvinolentă, urmată după câteva zile de vedere dublă, creşterea febrei şi obnubilare. Examenul obiectiv relevă reducerea unilaterală a motilităţii globului ocular, chemoză şi proptoză, şi la nivelul narinelor secreţie sangvinolentă sau necrotică, iar la nivelul palatului dur se observă o arie de necroză, strict delimitată, respectând linia mijlocie; pielea obrazului poate avea semne ale inflamaţiei. Invazia fungică a globului ocular sau a arterei oftalmice poate duce la orbire. Radiologic se constată opacifieri ale sinusurilor. Arteriograma carotidiană relevă invazia sau obstrucţia sa. Coma apare ca urmare a invaziei directe a lobului frontal. În formele invazive orbitale survine tromboza sinusului cavernos. Simptomele precoce mimează sinuzita bacteriană. Tulburările mentale pot fi atribuite acidozei diabetice. Persistenţa sau accentuarea lor după 24-48 ore de tratament trebuie să ducă la suspiciunea de mucormicoză. *Mucormicoza pulmonară* evoluează ca o pneumonie progresivă, severă, însoţită de febră înaltă şi stare de toxicitate. Pneumonia mucormicozică nosocomială apare la pacienţi din reanimare, adeseori imunosupresaţi medicamentos (inclusiv corticoizi) sau malnutriţi care pot fi hiperglicemici ca urmare a hiperalimentaţiei parenterale sau intoleranţei la glucoză. Histologic, se constată infiltrate largi care evoluează spre necroză centrală şi cavitaţie. Infecţia începe la un singur plămân apoi se extinde. Obişnuit, se produce o răspândire pe cale hematogenă în alte zone ale plămânului, creier şi alte organe. *Mucormicoza gastrointestinală* este asociată cu malnutriţia severă şi apare prin ingestia fungilor o dată cu alimentaţia şi poate interesa orice segment al tractului gastrointestinal, dar, mai frecvent, se localizează la stomac, ileon şi colon.

Manifestările inițiale sunt dureri abdominale, însoțite de distensie abdominală, grețuri, vărsături. Infecția este acută și are sfârșit letal. *Mucormicoza sistemului nervos* central are o incidență redusă și se întâlnește la pacienți cu rezistență scăzută și este urmarea extensiei infecției de la nivelul nasului sau sinusurilor paranazale, prin oasele adiacente. Este recunoscută clinic prin apariția unor semne neurologice focale. *Alte localizări* au mai fost semnalate la nivelul inimii, măduvei, rinichilor, vezicii urinare, mediastinului și traheii. Caracteristice pentru infecția produsă de *Mucorales* sunt invazia vasculară și necroza tisulară, cu escare negre și secreții de culoare închisă. Prezența unei secreții nazale de aspect brun închis este semn al unei infecții profunde. Deoarece fenomenele de necroză apar târziu, și diagnosticul clinic este tardiv. *Diagnosticul de laborator* constă în decelarea filamentelor în produsul bioptic obținut din țesutul afectat, după colorarea cu hematoxilină-eozină, PAS sau impregnație argentică. Izolarea prin cultivare nu este încă posibilă, iar serodiagnosticul nu a intrat în uz.

Prevenția

Prevenția generală și specială. Ca în orice infecție oportunistă, sunt necesare corecția glicemiei și acidozei, scăderea dozelor imunosupresivelor sau chiar renunțarea la acestea, iar în locul chelatorilor de tipul hidroxipiridonă se va utiliza deferoxonina. Pacienții cu neutropenie severă, asociați cu transplantul medular sau cu leucemia, vor fi izolați în camere echipate cu filtre de aer pentru a reduce riscul aspergilozei și mucormicozei.

Bibliografie

1. Al-Așiri R.H., Van Dijken P.J., Mahmood M.A. *et al.*: Isolated hepatic mucormycosis in an immunocompetent child; *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 606-607.
2. Andrews D.R., Allan A., Larbalestier R.I.: Tracheal mucormycosis; *Ann. Thorac. Surg.*, 1997, 63, 230-232.
3. Bennett J.E.: Mucormycosis. În: *Principles of Internal Medicine*; Harrison T.R. (coord.), ediția a XV-a, vol. 1, 2001, 1779-1790.
4. Butala A., Shah B., Cho Y.T., Schmidt F.J.: Isolated pulmonary mucormycosis in an apparently normal host: A case report; *J. Natl. Med. Assoc.*, 1995, 87, 572-574.
5. Brown R.B., Johnson J.H., Kessinger J.M. *et al.*: Bronchovascular mucormycosis in the diabetic: An urgent surgical problem; *Ann. Thorac. Surg.*, 1992, 53, 854-855.
6. Davila R. , Moser S.A., Grosso L.E.: Renal mucormycosis: A case report and review of the literature; *J. Urol.*, 1991, 145, 1241-1244.
7. Del Valle Zapico A., Rubio Suarez A., Mellado Encinas P. *et al.*: Mucormycosis of the sphenoid sinus in an otherwise health patient: Case report and literature review; *J. Laryngol. Otol.*, 1996, 110, 471-473.
8. Gaziev D., Baronciani D., Galimberti M. *et al.*: Mucormycosis after bone marrow transplantation: Report of four cases in thalassemia and review of the literature; *Bone Marrow Transplant.*, 1996, 90, 394-404.
9. Goldstein M.F., Dvorin D.J., Dunsky E.H. *et al.*: Allergic *Rhizomucor* sinusitis; *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 394-404.
10. Haradad M., Manabe T., Yamashita K. *et al.*: Pulmonary mucormycosis with fatal massive hemoptysis; *Acta Pathol. Jpn.*, 1992, 42, 49-55.
11. Harrison A.R., Wirtschafter J.D.: Ocular neuromyotonia in a patient with cavernous sinus thrombosis secundary to mucormycosis; *Am. J. Ophthalmol.*, 1997, 124, 122-123.
12. Hicks W.L. Jr., Nowels K., Troxel J.: Primary cutaneous mucormycosis; *Am. J. Otolaryngol.*, 1995, 16, 265-268.
13. Kaneko T., Abe F., Ito M. *et al.*: Intestinal mucormycosis in a hemodialysis patient treated with desferrioxamine; *Acta Pathol. Jpn*, 1991, 41, 561-566.
14. Lakshmi V., Rani T.S., Sharma S. *et al.*: Zygomycotic necrotizing fascitis caused by *Apophysomyces elegans*; *J. Clin. Microbiol.*, 1993, 31, 1368-1369.
15. Loevner L.A., Andrews J.C., Francis I.R.: Multiple mycotic pulmonary artery aneurysms: A complication of invasive mucormycosis; *Am. J. Radiol.*, 1992, 158, 761-762.
16. Maloisel F., Dufour P., Waller J. *et al.*: *Cuninghamella bertholletiae*: An uncommon agent of opportunistic fungeal infection. Case report and review; *Nouv. Rev. Fr. Hematol.*, 1991, 33, 311-315.
17. Martinez E.J., Cancio M.R., Sinnott J.T.I.V. *et al.*: Nonfatal gastric mucormycosis in a renal transplant recipient; *South Med. J.*, 1997, 90, 341-344.
18. McAdams H.P., Rosado de Christenson M., Strollo D.C., Patz E.F.Jr.: Pulmonary mucormycosis: Radiologic findings in 32 cases; *Am. J. Radiol.*, 1997, 168, 1541-1548.
19. Mitchell S.J., Gray J., Morgan M.E.I. *et al.*: Nosocomial infection with *Rhizopus microsporus* in preterm infants: Association with wooden tongue depressors; *Lancet*, 1996, 34, 441-443.
20. Paparello S.F., Parry R.L., MacGillivray D.C. *et al.*: Hospital-acquired wound mucormycosis; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 350-352.
21. Prevoo R.L.M.A., Starink T.M., de Haan P.: Primary cutaneous mucormycosis in a healthy young girl; *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1991, 24, 882-885.
22. Singh N., Gayowski T., Singh J., Yu V.L.: Invasive gastrointestinal zygomycosis in a liver transplant recipient: Case report and review of zygomycosis in solid – organ transplant recipients; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 20, 617-620.
23. Strasser M.D., Kennedy R.J., Adam R.D.: Rhinocerebral mucormycosis: Therapy with amphotericin B lipid complex; *Arch. Intern. Med.*, 1996, 156, 337-339.
24. Tanphaichitr V.S., Chaiprasert A., Suvatte V. *et al.*: Subcutaneous mucormycosis caused by *Saksenea vasiformis* in a thalassemic child: First case report in Thailand; *Mycoses*, 1990, 33, 303-309.

25. Tedder M., Spratt J.A., Anstadt M.P. *et al.*: Pulmonary mucormycosis. Results of medical and surgical therapy; *Ann. Thorac. Surg.*, 1994, 57, 1044-1050.
26. Thomson S.R., Bade P.G., Taams M., Chrystal V.: Gastrointestinal mucormycosis; *Br. J. Surg.*, 1991, 78, 952-954.
27. Torre Cisneros J., Kusne S., Martin M. *et al.*: Rhinocerebral mucormycosis after liver transplantation; *Transplant Sci.*, 1992, 2, 63-64.
28. Verweij P.E., Voss A., Donnelly J.P. *et al.*: Wooden sticks as the source of a pseudoepidemic of infection with *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis* among immunocompromised patients; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 2422-2423.
29. Vlasveld L.T., van Asbeck B.S.: Treatment with deferoxamine: A real risk factor for mucormycosis?; *Nephrom.*, 1991, 57, 487-488.
30. Winkler S., Susani S., Willinger B. *et al.*: Gastric mucormycosis due to *Rhizopus oryzae* in a renal transplant recipient; *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34, 2585-2587.
31. Wirth F., Perry R., Eskenzi A. *et al.*: Cutaneous mucormycosis with subsequent visceral dissemination in a child with neutropenia: A case report and review of the pediatric literature; *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, 35, 336-341.

Pitiriaza

Date generale

Pitiriaza este o micoză superficială cauzată de levuri lipofile din genul *Malassezia*, în mod normal comensale la suprafaţa pielii. Pitiriaza se mai numeşte *Tinea versicolor*. Este mai frecventă în ţările tropicale şi apare după expunere la soare.

Agentul etiologic

Genul *Malassezia* cuprinde 7 specii patogene pentru om. *Malassezia furfur*, denumită anterior *Pityrosporum ovale*, este specia cea mai frecvent întâlnită. Morfologic, se prezintă sub formă de levuri ovalare, cel mai frecvent la nivelul scalpului sau rotunde (3-5 μm), în special pe trunchi, de unde denumirea anterioară *Pityrosporum ovale* şi, respectiv, *Pityrosporum orbiculare*. Infecţia este asociată cu transformarea formei de levură în formă filamentoasă sub influenţa unor stimuli necunoscuţi, deşi pacienţii cu piritiază prezintă, în mod obişnuit, numai levuri. *Malassezia furfur* produce, în stratul cornos, un acid carboxilic denumit acid azaleic, ce produce depigmentarea caracteristică. Levurile *Malassezia* cresc pe medii ce conţin acizi graşi cu lanţ lung.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de omul purtător de *M. furfur*, component al microflorei normale. **Modurile şi căile de transmitere.** *Malassezia furfur* se transmite *direct*, de la un individ la altul, prin scuamele infectate cu levuri. **Receptivitatea** la infecţia cu *M. furfur* este generală, dar tinerii adulţi sunt mai frecvent afectaţi. Pacienţii cu sindrom Cushing pot fi interesaţi de această infecţie. Pitiriaza nu se asociază, în mod necesar, cu supresia limfocitului T, deci *nu* este mai frecventă la bolnavi cu SIDA. **Manifestarea procesului epidemiologic** este predominant *sporadică.* Condiţiile care contribuie la răspândirea pitiriazei, deşi nu sunt cunoscute, probabil ţin de gazdă şi de mediul înconjurător. Incidenţa infecţiei este mai mare în climatul cald decât în zonele temperate şi la persoane bolnave cu febră care necesită şederi îndelungate la pat, indicând că transpiraţiile excesive constituie un factor predispozant.

Semne clinice de recunoaştere

Pitiriaza se manifestă sub formă de macule hipopigmentate sau hiperpigmentate, rotunde, bine delimitate, de culoare brună, izolate sau confluente (aspect de hărţi geografice), acoperite cu scuame fine, uşor detaşabile (localizate la nivelul toracelui şi al braţelor). Aceste leziuni nu sunt pruriginioase şi se pot remite spontan. Altă formă prezintă leziuni eritemato-scuamoase pruriginoase, situate pe spate, partea superioară a toracelui sau în alte zone hiperseboreice. *Pitiriasis capitis* se manifestă prin scuame abundente ale pielii capului, însoţite de prurit. Diagnosticul clinic poate fi confirmat prin examen micologic direct al scuamelor de la nivelul leziunii observând levuri rotunde, reunite câte 20-30 sub formă de strugure şi un filament scurt. Examenul la lumina Wood evidenţiază leziunile caracteristice colorate în galben-verzui. Izolarea prin cultivare nu este utilizată în practică. În scop terapeutic se utilizează antifungice imidazolice sub formă de aplicaţii locale. În cazuri severe se administrează oral ketoconazol sau itraconazol, în doze de 200 mg/zi, timp de 5-10 zile.

Bibliografie

1. Gueho E., Midgley G., Guillot J.: The genus *Malassezia* with description of four new species; *Antonie Van Leeuwenhoek*, 1996, 69, 337-355.
2. Hay R.I.: *Pityriasis versicolor*. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2766-2767.
3. Hospenthal D.R., Bennett J.E.: *Malassezia furfur*. În: Principles of Internal Medicine; Harrison T.R. (coord.) , ediţia a XV-a, vol. 1, 2001.

4. Luca M.: *Malassezia furfur*. În: *Parazitologie şi micologie medicală*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1997, 164-165.
5. Mathes B.M., Douglas M.C.: Seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome; *J. Am. Acad. Dermatoll.*, 1985, 13, 947-951.

Dermatofitoze

Date generale

Dermatofitozele sunt micoze cosmopolite, cronice, ale pielii şi fanerelor (păr şi unghii), cauzate de micete filamentoase denumite dermatofiţi. Infecţiile zonelor piloase se numesc pilomicoze şi sunt răspândite în întreaga lume, tipul de afecţiune prevalent într-o anumită regiune este guvernat, în special, de obiceiurile şi condiţiile de trai ale populaţiei. Deşi sunt considerate, cel mai adesea, „boli banale", consecinţele infecţiei pot fi foarte importante, iar rata morbidităţii este înaltă. Dermatofiţii produc leziuni ale pielii glabre denumite epidermofiţii sau *Tinea corporis*, ale unghiilor, numite onicomicoze sau *Tinea unguinum* şi ale zonelor piloase (părul capului şi bărbie) numite pilomicoze sau *Tinea capitis*. Numai *Epidermophyton floccosum* nu produce leziuni ale zonelor piloase.

Agentul etiologic

Dermatofiţii sunt fungi filamentoşi incluşi în trei genuri: *Trichophyton*, *Micorsporum* şi *Epidermophyton*, definite prin morfologia elementelor de reproducere asexuată, pe mediile de cultură. Ultimul gen are o singură specie: *E. floccosum*. Potrivit originii lor, dermatofiţii sunt repartizaţi în trei grupuri: antropofili, zoofili şi telurici. Infectivitatea lor este joasă, iar apariţia sub formă epidemică este limitată la infecţia scalpului, la copiii din colectivităţi. Infecţia nu conferă imunitate solidă, astfel încât pot să apară infecţii repetate cu aceeaşi specie, dar în special cu alte antropofite. Invazia de către dermatofiţi a stratului cornos poate provoca o reacţie inflamatorie minoră, cu excepţia fungilor zoofili care dau o inflamaţie intensă.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de om şi animale. Dermatofiţii antropofili sunt, în mod natural, patogeni pentru om şi reprezintă cea mai frecventă cauză a dermatofitozelor umane. Principala specie antropofilă este *T. rubrum*, care cauzează *Tinea pedis* sau *Tinea cruris* în zonele temperate şi la tropice, în special *Tinea corporis*. Alte specii strict umane, frecvent întâlnite, sunt: *Microsporum audouinii*, *T. interdigitale*, *T. viiolaceum*, *T. schoenleinii*, *E. floccosum*. În ultimii 40 de ani s-a constatat o creştere a incidenţei cu *T. rubrum*, în emisfera vestică. Capacitatea sa de a determina infecţii neinflamatorii ale picioarelor sau ale altor zone a contribuit la răspândirea sa în ultimii ani. Principalele specii zoofile sunt: *Trichophyton verrucosum* (bovine), *T. equinum* (cai), *T. mentagrophytes* (rozătoare), *Microsporum canis* (câini, pisici). Fiecare specie este, în primul rând, un patogen specific animal, dar care, uneori, determină infecţie la om. Există o variabilitate în ceea ce priveşte specificitatea de specie. Astfel, *Microsporum nanum*, a cărui gazdă naturală este porcul, nu infectează alte specii animale; alţi fungi, ca *T. mentagrophytes*, sunt patogeni pentru rozătoare, dar şi pentru câini, pisici, cai. Dintre toţi dermatofiţii zoofili, *M. canis* este cel mai răspândit în întreaga lume, mai frecvent în ţările tropicale, afectând populaţia urbană. Distribuţia dermatofiţilor zoofili reflectă răspândirea gazdelor animale. *Trichophyton erinacei* este limitat la Europa şi Noua Zeelandă, unde sursa este reprezentată de arici, care au fost introduşi în Europa în secolul al XIX-lea, prin Anglia. *Trichophyton simii* este asociat cu maimuţele în India şi Extremul Orient, iar infecţia umană este întâlnită în aceleaşi zone. Dermatofiţii geofili îşi au originea în sol, astfel că *Microsporum gypseum* este rareori întâlnită la om sub forme sporadice, mai ales în zonele tropicale din America de Vest şi Centrală. **Modurile şi căile de transmitere**. Dermatofiţii antropofili se transmit *direct*, prin contact interuman, sau *indirect*, prin lenjerie sau contaminarea unor plăgi cu artrospori. Clasic, infecţiile survin în bazine sau băi de folosinţă comună, cum ar fi campanii militare sau în fabrici. Speciile zoofile se transmit la om prin contact cu un animal contaminat. De exemplu, *T. mentagrophytes* este transmis de la cal sau mici rozătoare (în special şoareci de laborator); *T. verrucosum* de la bovine şi se întâlneşte la veterinari şi în mediul rural. Speciile telurice se transmit direct, prin pulberea de sol care ajunge în leziunile cutanate. **Receptivitatea** pentru dermatofiţi este generală, însă copiii sunt mai frecvent afectaţi de unii dintre ei. De exemplu, *Tinea capitis* (trichofiţia şi microsporia) este întâlnită frecvent în copilărie sau după pubertate. Ocazional, infecţia se poate întâlni la femeia în vârstă, sub formă de *Tinea capitis*. Preponderenţa infecţiei la vârsta copilăriei este legată de prezenţa unor acizi graşi cu lanţ lung, postpubertar, în sebum care inhibă creşterea dermatofiţilor. În contrast, *Tinea pedis* survine la adolescent şi adult. **Procesul epidemiologic se manifestă** predominant *sporadic* şi prin *epidemii* legate de aglomeraţii, migraţii etc. De exemplu, *Tinea corporis*, cauzată de dermatofitul antropofil *T. concentricum*, are o distribuţie neobişnuită, limitată la anumite zone umede tropicale. Principalele zone endemice sunt în Malaezia, Assam, Brazilia, Bazinul Amazonului. Sugarii sunt afectaţi imediat după naştere. Vizitatorii în ariile endemice sunt rareori infectaţi. Distribuţia altor dermatofiţi antropofagi este mai restrânsă. Predilecţia infecţiei pentru copii, care formează o populaţie stabilă, cu puţine oportunităţi pentru călătorie, limitează răspândirea în alte localităţi. Polimicozele sunt frecvent întâlnite în arii endemice definite. Astfel, *Trichophyton* spp. cauzează *Tinea capitis* în Africa de Vest, cu arii distincte pentru *T. soudanense*, *T. yaoundii*, *T. gourvilii*. *T. tonsurans* este semnalat în Anglia, SUA şi Mexic; *T. violaceum*, în

India, vestul Africii şi Orientul Mijlociu. Situaţia nu rămâne stabilă şi creşte lent numărul de infecţii cu *T. tonsurans* în SUA, introduse, probabil, din America Centrală. Pilomicozele endemice, determinate de *Microsporum* spp., sunt mai rare. Specia cea mai frecventă, *M. audouinii*, este întâlnită în Africa de Vest, în SUA şi America Latină. *T. schoenleinii*, agentul etiologic al favusului, rar astăzi în Europa, survine endemic în SUA, Africa de Sud (Botswana) şi Africa de Nord.

Semne clinice de recunoaştere

Manifestările clinice ale dermatofitozelor variază cu localizarea şi specia fungică implicată. *Infecţia la nivelul piciorului*, cunoscută sub numele de „piciorul de atlet" sau *Tinea pedis*, se prezintă sub formă de fisuri interdigitale, cruste ale suprafeţei plantare sau vezicule în jurul călcâiului. Leziunile interdigitale eritemato-scuamoase pot fi pruriginoase şi devin dureroase când survin suprainfecţii bacteriene. Infecţia la nivelul mâinii este mai puţin obişnuită şi are acelaşi aspect clinic cu cea a piciorului; sunt semnalate leziuni eritemato-scuamoase, pruriginioase, cu fisurarea fundului pliurilor interdigitale. *Dermatofitoza scalpului* (*Tinea capitis*) este caracterizată prin alopecie şi leziuni scuamoase circumscrise, mari, unice sau puţine (caracteristice microsporiei) sau mici şi numeroase (caracteristice trichosporiei). Dermatofitoza scalpului (*Tinea capitis*) se prezintă sub formă de *Tinea tondantă* supurată şi favică. *Tinea tondantă* microscopică se manifestă prin una sau mai multe plăci mari, rotunde (4-7 cm diametru), eritemato-scuamoase prezente la nivelul pielii capului, cu firele de păr retezate scurt la 2-3 mm, îngroşate, cu tonicitate păstrată, dând senzaţia de perie la palpare; bulbul nu este afectat, de aceea alopecia este reversibilă. Examenul în lumina Wood relevă o fluorescenţă intensă a firului de păr. Zonele afectate prezintă o strălucire verzuie caracteristică, facilitând diagnosticul. Examenul microscopic al scuamelor cutanate pune în evidenţă fragmentele miceliene, iar la firul de păr, parazitism de tip exoendotrix, caracterizat printr-o teacă de spori mici, înconjurând firul de păr şi interiorul invadat de filamente miceliene fragmentate în artrospori mici. *Tinea tondantă trichofitică* are o formă uscată şi alta inflamatorie. *Tinea uscată* se manifestă clinic prin plăci eritemato-scuamoase, rotunde, mici (5 mm diametru), foarte numeroase. Plăcile sunt acoperite de părul rupt foarte scurt, abia vizibil, mascat uneori de scuame; bulbul nu este afectat, alopecia este reversibilă. Examenul în lumina Wood nu arată fluorescenţă. Examenul microscopic al firului de păr arată parazitism de tip endotrix caracterizat prin artrospori mari, intrapilar. *Trichofiţia supurativă*, localizată la nivelul pielii capului sau pielii glabre, se numeşte Kerion, iar în barbă sau mustaţă, sicozis. Debutează printr-o placă eritemato-scuamoasă circulară care se tumefiază rapid şi supurează. Orificiile foliculare sunt dilatate şi purulente, antrenând distrugerea rădăcinii părului; alopecia este reversibilă. Kerionul fungic nu este dureros, nici febril, nu se însoţeşte de adenopatie, ceea ce îl diferenţiază de inflamaţia stafilococică. Examenul în lumina Wood nu arată fluorescenţă. Examenul micologic al scuamelor şi al firului de păr arată parazitism de tip exoendotrix microid sau megasporic. *Favusul* sau *Tinea favică* este întâlnit atât la copil, cât şi la adult, fiind o dermatofitoză familială sau de coabitare. La nivelul pielii capului se observă godeul favic, păr favic şi alopecie definitivă. Godeul favic este de culoare galbenă, cu aspect de cuib de rândunică, are câţiva milimetri, este ataşat la rădăcina firului de păr parazitat, reprezintă un depozit de filamente miceliene şi degajă un miros respingător. Părul favic este cenuşiu, lipsit de luciu, relativ lung, invazia fungică nefiind masivă. Părul nu este rupt, dar se elimină. Examenul în lumina Wood arată o fluorescenţă verde a părului şi a godeului favic. Examenul microscopic al scuamelor şi al firului de păr relevă puţine filamente miceliene, intrapilar, segmentate inegal şi ramificate dichotomic. *Dermatofitoza bărbii* (*Tinea barbes*) apare ca o foliculită pustuloasă. *Dermatofitozele pielii glabre* (*Tinea corporis*) se manifestă ca leziuni circumscrise eritemato-scuoamoase cu extensie rapidă, excentrică şi vindecare centrală (devin palide). Forma inflamatorie, veziculară, cu aspect de herpes circinat, se caracterizează prin vezicule sau pustule la periferia leziunii. *Onicomicoza* (*Tinea unguinum*) se manifestă prin unghii decolorate sau îngroşate, fărâmiţate, pot fi văzute resturi keratozice sub unghii. Nu este însoţit de perionixis spre deosebire de onicomicoza candidiazică. Examenul microscopic al fragmentelor de unghii pune în evidenţă prezenţa filamentelor miceliene. Cultura este importantă pentru a diferenţia dermatofiţii de *Candida* sau alţi fungi saprofiţi ce se pot găsi în debriurile de keratină.

Prevenţia

Prevenţia generală se realizează prin educaţie şi condiţii socioeconomice propice pentru o igienizare cotidiană optimă. *Prevenţia specială* se adresează persoanelor cu leziuni neinflamatorii de la nivelul trunchiului, pliurilor mâinilor şi picioarelor şi care pot folosi miconazol, clotrimazol, ketoconazol, econazol sau olamin ciclopirex sub formă de unguente. Este contraindicată utilizarea antifungicelor sub formă de unguente la nivelul spaţiilor interdigitale, pliurilor sau interfesier, deoarece favorizează procesul de maceraţie şi permit infecţia bacteriană. În dermatofitozele severe, care nu răspund antifungicelor locale sau care implică scalpul, unghiile sau barba, se recomandă utilizarea griseofulvinei, în doză zilnică de 500 mg, în priză unică sau divizat în două prize, după masă. Tratamentul durează până la dispariţia tuturor leziunilor. Pentru a grăbi vindecarea şi a evita transmiterea micetelor la alte persoane se recomandă tăierea părului, smulgerea unghiilor infectate, curăţirea spaţiilor interdigitale şi, în general, respectarea unor condiţii riguroase de igienă.

Bibliografie

1. Baran R., Hay R.J., Tosti A., Haneke E.: A new classification of onychomycosis; *Br. J. Dermatol.*, 1998, 139, 567-571.
2. Bennett J.E.: Dermatophytosis. În: *Principles of Internal Medicine*; Harrison T.R. (coord.), ediţia a XV-a, vol. 1, 2001, 1180.

3. Elewski B.: Cutaneous mycoses in children; *Br. J. Dermatol.*, 1996, 134 (Suppl. 46), 7-11.
4. Grant S.M., Clissold S.P.: Itraconazole: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in superficial and systemic mycoses; *Drugs*, 1989, 37, 310-344.
5. Hay R.J.: Dermatophytosis. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2757-2765.
6. Kalter D.C., Hay R.J.: Onychomycosis due to *Trichophyton soudanense*; *Clin. Exp. Dermatol.*, 1988, 13, 221-227.
7. Kawasaki M., Aoki M., Ishizaki H. *et al.*: Phylogeny of *Epidermophyton floccosum* and other dermatophytes; *Mycopathologia*, 1996, 134, 121-128.
8. Luca M.: Dermatofiții. În: *Parazitologie și micologie medicală*; Ed. Medicală, București, 1997, 169-178.
9. MacGregor J.M., Hamilton A., Hay R.J.: Possible mechanisms of immune modulation in chronic dermatophytoses – An *in vitro* study; *Br. J. Dermatol.*, 1992, 127, 233-238.
10. Midgley M., Clayton Y.M., Hay R.J.: *Medical Mycology*, Gower, Londra, 1997.
11. Rippon J.W.: Epidemiology and emerging patterns of dermatophyte species; *Curr. Top. Med. Mycol.*, 1985, 1, 208-234.

Capitolul XIX

Boli determinate de helminți

Mariana Luca

Ascaridioza

Date generale

Ascaridioza este o parazitoză cosmopolită cauzată de *Ascaris lumbricoides*, al cărui ciclu biologic a fost descris în 1916, fiind cel mai mare și mai răspândit nematod intestinal întâlnit la om. Acest parazit afectează peste o pătrime din populația globului, cu o mare frecvență în țările tropicale, unde este hiperendemic.

Procentajul subiecților parazitați în unele colectivități poate atinge valori de prevalență de 100%. Această răspândire largă este dependentă de faptul că maturarea ouălor are loc în mediul extern și infestarea este favorizată de lipsa igienei în comunitățile sărace din țările tropicale. La nivel mondial, se estimează că există peste 1 milion de cazuri de ascaridioză, cu manifestări clinice, urmate de 60.000 decese anual.

Agentul etiologic

Ascaris lumbricoides este un vierme cilindric; adulții sunt mai mari, de culoare albă, femela măsurând 300x80 mm, iar masculul 200x50 mm. Adulții trăiesc liber, în lumenul intestinal, între 6 luni și 2 ani. Femela poate depune 200.000 ouă în fiecare zi, care se elimină o dată cu materiile fecale, ajungând astfel pe sol. Ouăle cu dimensiuni de 75/54 µm, neembrionate, cu un înveliș gros, mamelonat, sunt foarte rezistente la temperatură de până la 45°C și la uscăciune; embrionează în condiții favorabile de temperatură și umiditate (10 zile la 30°C și 50 zile la 17°C). Ciclul biologic se desfășoară numai în gazda umană. Infestarea este contractată prin ingestia ouălor embrionate pe sol (geohelmint) o dată cu legumele sau fructele. Ouăle eclozează în duoden și larvele efectuează o migrare obligatorie hepato-pneumo-enterică, care necesită mai multe săptămâni (3-4 zile în ficat, 10 zile în plămân și retur, în tubul digestiv pe cale alveolo-bronho-traheo-glotică) în decursul căreia suferă mai multe năpârliri.

Procesul epidemiologic

Sursa de parazit este reprezentată de om, care elimină ouă prin materiile fecale și care, după embrionare pe sol, reprezintă elementul infectant. **Modurile și căile de transmitere.** Ascaridioza se transmite *indirect* prin consumul de apă sau crudități (legume, fructe) contaminate cu ouă; ingestie de pământ (geofagie), frecvent întâlnită la copii; introducerea în gură a degetelor nespălate (poluate cu pământ sau fecale) sau jucării contaminate. *Modul direct* poate fi implicat în caz de autoinfestare, în condițiile unei igienizări precare. **Receptivitatea** la ascaridioză, ca și la celelalte helmintiaze, este generală, dar preșcolarii și școlarii sunt mai afectați; incidența este aceeași la ambele sexe. În sud-estul SUA, *Ascaris* este de 3 ori mai frecvent la negri decât la albi, datorită diferențelor de condiții socioeconomice. **Procesul epidemiologic se manifestă** *endemo-epidemic* în țările tropicale, *endemic* în alte zone geografice și *sporadic*, în oricare regiune a lumii.

Semne clinice de recunoaştere

Simptomatologia clinică variază în raport cu ciclul evolutiv al parazitului, cu localizarea şi cu sensibilitatea gazdei. Există *purtători sănătoşi* care diseminează parazitul în natură şi la care prezenţa paraziţilor adulţi este în număr mic (circa şase exemplare) şi de aceea sunt prezente doar simptome minore. În perioada de *invazie pulmonară*, cu durata de circa 8 zile, întâlnim sindromul bronhopulmonar fugace (Löffler), caracterizat prin febră, tuse, opacităţi pulmonare, hipereozinofilie sangvină, toate acestea ca urmare a migrării larvare hepato-pulmonare. În *perioada intestinală*, viermii adulţi determină manifestări gastrointestinale, deseori discrete; dureri abdominale vagi şi nedelimitate, tulburări de tranzit, în special diaree, greţuri sau chiar vărsături. Spolierea nutriţională este totdeauna importantă, mai ales la copii. Eliminarea paraziţilor este marcată de creşterea în greutate. Fenomenele nervoase, sub formă de iritabilitate şi însoţite de tulburări de somn, sunt frecvent întâlnite la copii. *Complicaţiile* datorită eratismului exacerbat, însoţit de febra de origine neascaridiană şi cu expulzarea de paraziţi prin anus, nas sau gură sau migrarea în căile biliare, pancreatice sau apendice, pot înregistra ocluzii intestinale prin obstrucţia mecanică, spasm reflex, invaginaţie sau volvulus al anselor intestinale. *Ascaris lumbricoides* poate provoca peritonita prin perforarea suturilor, după intervenţii chirurgicale pe tub digestiv, la purtătorii de paraziţi. Este de luat în consideraţie formula leucocitară care arată o hipereozinofilie (40%) asociată cu hiperleucocitoză în stadiul iniţial pulmonar (în prima săptămână după infecţie), cu valoare maximă în a 20-a zi, şi apoi descreşte şi se stabilizează la valori moderate (5-20%) în stadiul intestinal de maturare a paraziţilor.

Ascaridioza este dificil de diagnosticat pe baza semnelor clinice, de aceea, investigaţiile de laborator sunt utile. *Diagnosticul parazitologic* este de certitudine şi constă în evidenţierea paraziţilor adulţi expulzaţi pe gură sau anus şi efectuarea examenului coproparazitologic, care evidenţiază prezenţa ouălor.

Prevenţia

Prevenţia generală se realizează prin măsuri de igienă individuală, cu deosebire, spălarea mâinilor şi a alimentelor (legume, fructe), supravegherea copiilor la vârsta la care „duc totul la gură"; depistarea şi „sterilizarea" purtătorilor cu preparate de sinteză chimică, în scheme stabilite de specialişti. În mod obişnuit este folosit produsul Mebendazol (VERMOX), care se administrează câte 100 mg, de 2 ori/zi, timp de 3 zile. În cazurile de obstrucţie intestinală sau biliară se recomandă piperazină citrat (ANTEPAR), sub formă de sirop instilat prin tub nazogastric, iniţial 150 mg/kgc, apoi 6 doze de 65 mg/kgc, la 12 ore interval. Piperazina narcotizează viermii şi favorizează dezobstrucţia. Se poate folosi şi pamoatul de pyrantel, în doză de 11 mg/kgc, administrat oral. La aceste măsuri preventionale se adaugă şi asigurarea existenţei instalaţiilor sanitare, tratarea apei uzate şi interzicerea utilizării materiilor fecale pentru fertilizarea solului în grădinile de zarzavat. Educaţia populaţiei şi a unor grupuri cu risc crescut poate reduce decalajul geografic al prevalenţei ascaridiozei. *Prevenţia specială* este indicată îndeosebi în ariile endemice ale helmintiazelor transmise prin sol şi ale schistosomiazei, realizându-se prin administrarea unei singure doze de praziquantel, asociat cu un antihelmintic cu spectru larg, la cel puţin 75% dintre copiii de vârstă şcolară.

Bibliografie

1. Crompton D.W.: *Ascaris* and ascariasis; *Adv. Parasitol.*, 2001, 48, 285-375.
2. DeSilva N.R., Chan M.S., Bundy D.A.: Morbidity and mortality due to ascariasis: Reestimation and sensitivity analysis of global numbers at risk; *Trop. Med. Int. Health.*, 1997, 2, 519-538.
3. Guyatt H.L., Chan M.S., Medley G.F., Bundy D.A.: Control of *Ascaris* infection by chemotherapy: Which is the most cost-effective option? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1995, 89, 16-20.
4. Khuroo M.S.: Ascarisis; *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1996, 25, 553-577.
5. Mahmoud A.A.: Ascariasis. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Bennett, Dolin (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2940-2941.
6. O'Lorcain P., Holland C.V.: The public health importance of *Ascaris lumbricoides*; *Parasitology*, 2001, 121, Suppl., S51-S71.
7. Sandouk F., Haffar S., Zada M. *et al.*: Pancreatic-biliary ascariasis: Experience of 300 cases; *Am. J. Gastroenterol.*, 1997, 92, 2264-2267.
8. Sinniah B.: Daily egg production of *Ascaris lumbricoides*: The distribution of eggs in the feces and the variability of egg counts; *Parasitology*, 1982, 84, 167-171.
9. Wasadikar P.P., Kulkami A.B.: Intestinal obstruction due to ascariasis; *Br. J. Surg.*, 1997, 84, 410-412.

Trichuroza

Date generale

Trichuroza este o boală parazitară cosmopolită, cauzată de un nematod, *Trichuris trichiura*, care se găseşte răspândit în aceleaşi zone cu *Ascaris lumbricoides*, în comunităţile rurale, cu un standard socioeconomic scăzut în care facilităţile sanitare lipsesc. La nivel mondial sunt raportate peste 800 milioane de cazuri cu o frecvenţă ridicată în sezonul cald şi în zonele umede. Infestarea este întâlnită, mai ales, la copiii în vârstă de până la vârsta de 10 ani, cu dificultăţi în a recepţiona elementele de educaţie pentru sănătate, la care este posibil să se asocieze şi efectele instalării imunităţii.

Agentul etiologic

Trichuris trichiura adult măsoară circa 4 cm şi are corpul divizat în două părţi distincte: 2/3 anterioare subţiri ca un fir de păr, şi 1/3 posterioară, de 5 ori mai groasă. Masculul, mai mic, are extremitatea caudală recurbată în croşă sau în spirală. *T. trichiura* se însăilează cu partea anterioară în mucoasa colonului. Durata de viaţă este de 4-6 ani, iar femela depune zilnic câteva mii de ouă, de aspect ovalar, culoare brună, de forma unei lămâi; măsoară 50/25 µm, prezintă un înveliş gros, întrerupt la poli de două proeminenţe albicoase, neembrionate, care se elimină o dată cu scaunul. În ţările tropicale, ouăle embrionează pe sol (geohelmint) în funcţie de temperatură, în 17 zile la 30°C sau 4 luni, la 15°C. Ouăle rămân infecţioase câţiva ani. Infestarea se produce prin ingestia ouălor o dată cu fructele sau cu legumele crude. Larvele eliberate în intestinul subţire migrează în colon şi după o lună devin adulţi.

Procesul epidemiologic

Sursa de parazit este reprezentată în special de om şi mai rar de maimuţe şi lemurieni. Elementul de infestare este oul embrionat pe sol. **Modurile şi căile de transmitere.** *T. trichiura* se transmite *indirect*, prin ingestia de apă sau alimente contaminate cu ouă embrionate, ca şi prin pulberea de sol, mâinile sau musca domestică contaminate. **Receptivitatea** este generală, însă copiii între 5 şi 15 ani sunt mai frecvent afectaţi, urmare a nerespectării regulilor de igienă cotidiană. **Procesul epidemiologic** se manifestă *endemic* în colectivităţile de copii din zone cu sanitaţie deficitară, iar *sporadic*, ascandioza poate fi prezentă în oricare arie geografică.

Semne clinice de recunoaştere

Trichuroza se manifestă clinic, în funcţie de încărcătura parazitară. Purtătorii sănătoşi prezenţi în unele colectivităţi în număr mare contribuie la diseminarea parazitului în populaţie şi în mediul ambiental. Infestaţiile masive se însoţesc cu manifestări colitice (dureri abdominale, diaree rebelă), tulburări nervoase, anemie hipocromă, prolaps rectal. *Diagnosticul parazitologic* stabileşte prezenţa agentului etiologic. Examenul microscopic al materiilor fecale, direct sau după concentrare, permite evidenţierea ouălor caracteristice. Sigmoidoscopia poate releva prezenţa adulţilor.

Prevenţia

Prevenţia generală se realizează prin evitarea contaminării solului cu fecale, educaţia pentru sănătate care să asigure o igienă personală şi, îndeosebi, spălarea mâinilor după defecaţie şi înainte de masă, ingestia alimentelor vegetale după o prealabilă spălare şi protecţia specială a copiilor şi a unor grupuri cu risc ocupaţional. *Prevenţia specială* constă în sterilizarea purtătorilor cu mebendazol (VERMOX), administrat oral, în doză de 100 mg, de 2 ori/zi, timp de 3 zile, sau albendazol (ZENTEL), administrat oral, în doză unică de 400 mg.

Bibliografie

1. Booth M., Bundy D.A., Albonico M. *et al.*: Associations among multiple geohelminth specie infections in school children from Pemba Island; *Parasitology*, 1998, 116, 85-93.
2. Gilman R.H., Chong U.H., Davis C. *et al.*: The adverse consequences of heavy Trichuris infection; *Trans. R.S. Soc. Trop. Hyg.*, 1983, 77, 432-438.
3. Mahmoud A.A.F.: Trichuriasis. În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandell, Bennett, Dolin (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2939-2940.
4. Ramdath D.D., Simeon D.T., Wong M.S., Grantham-McGregor S.M.: Iron status of school children with varying intensities of *Trichuris trichiura* infection; *Parasitology*, 1995, 110, 347-351.

Trichineloza

Date generale

Trichineloza este o boală parazitară, produsă prin ingestie de carne de porc sau vânat (mistreţ, urs), crudă sau insuficient preparată termic, conţinând larve de *Trichinella spiralis*. Frecvent asimptomatică, infectarea masivă poate evolua cu diaree, edem periorbital, febră, miozită şi chiar deces. Trichineloza a fost descrisă la om la începutul secolului al XIX-lea. Tiderman (1821), în Germania, apoi Peacock şi Owen (1835), la Londra, au descoperit larva închistată în muşchii omului infectat.

Agentul etiologic

Trichinella spiralis este specia cea mai cunoscută. Recent, genul a fost revizuit din punct de vedere taxonomic; au fost descrise cinci specii pe baza unor studii genetice, biochimice şi biologice (Tabelul I). Ambele stadii, adultul şi larva de *T. spiralis*, se găsesc la aceeaşi gazdă. Adultul se localizează în intestinul subţire al omului, porcului sau rozătoarelor (şobolani), unde supravieţuieşte câteva săptămâni. Larvele închistate se găsesc în muşchii striaţi. Viermele adult (nematod) este foarte mic, alb şi abia vizibil cu ochiul liber. Masculul măsoară 1,5 mm lungime şi 0,04 mm diametru. Trăieşte aproximativ o săptămână, moare după fertilizare.

Femela, mai lungă (3-4 mm lungime şi 0,06 mm lăţime), este vivipară; în decurs de două săptămâni, produce aproximativ 500 larve (100 µm lungime/6 µm), apoi este eliminată prin materiile fecale. Aceste larve ajung pe cale circulatorie în muşchii scheletici; nu se localizează în muşchii netezi şi miocard. În următoarele trei săptămâni se închistează, cresc de 10 ori în lungime, se răsucesc şi se maturizează sexual. Un chist care conţine o singură larvă este infecţios pentru o nouă

Tabelul I
Speciile cuprinse în genul *Trichinella*

Specia	Codul	Aria de distribuție	Gazdele obișnuite
T. spiralis	T1	cosmopolită	porci, șobolani, cai, urși, vulpi
T. nativa	T2	arctică, subarctică	urși, cai,
T. britovi	T3	temperată, subarctică	urși, cai, vulpi
T. pseudospsiralis	T4	arctică, Tasmania	păsări, mamifere omnivore
	T5	temperată, subarctică	urși
	T6	subarctică	urși
T. nelsoni	T7	Africa de Sud	hiene
	T8	Africa tropicală	lei, pantere

gazdă. Rămâne viabilă câțiva ani, apoi moare, iar unele se calcifică.

Procesul epidemiologic

Trichineloza este o zooantroponoză cu o distribuție largă în întreaga lume, cu focalitate naturală menținută de diverse animale carnivore, de la care trece la cele domestice și la om. La nivel mondial, interesează mai mult de 50 milioane de oameni, este mai răspândită în Europa de Est, regiunile arctice (incidența la eschimoși este 50%), Asia, America de Sud și Africa de Est. Indiferent de zona geografică, există un proces epizootologic silvatic (sălbatic) și unul domestic; în zona temperată, acesta este întreținut de mistreț, urs, lup, vulpe, iar cel domestic, de porc, câine și pisică. Omul poate interfera cele două procese prin consumul cărnii contaminate, insuficient preparată termic. Situații particulare se pot crea când un cadavru uman cu *T. spiralis* este devorat de șobolani, alte animale sălbatice sau consumate în condiții de canibalism și atunci șoarecii sau șobolanii se infectează prin consumul cadavrelor.

Sursa de agent patogen este reprezentată, în principal, de porc și mai rar de alte carnivore (mistreț, focă, urs, cal, câine, pisică), în funcție de obiceiurile alimentare. **Modurile și căile de transmitere.** *T. spiralis* se transmite prin consum de carne crudă sau insuficient preparată termic (afumături, saramuri) care conține larve vii închistate (carne trichinată). **Receptivitatea** la infecția cu *T. spiralis* este generală, se întâlnește pe tot globul, indiferent de rasă, vârstă, sex. **Procesul epidemiologic se manifestă** sporadic sau sub formă de microepidemii familiale, după consum de carne de porc. În România, trichineloza se manifestă *endemic*, sub formă de focare primare, familiale sau de colectivitate, generate accidental prin consumul de carne contaminată, necontrolată sanitar-veterinar. Focarele secundare pot să apară prin comercializarea sau transportul cărnii la distanță de focarul inițial.

Semne clinice de recunoaștere

Perioada de *incubație* variază între 2 și 30 de zile. Severitatea manifestărilor clinice depinde de numărul de larve ingerate și de starea imunologică a gazdei. Majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice, dar infecțiile cu doze mari de *T. spiralis* sunt severe. În evoluția bolii se distinge o fază intestinală, caracterizată prin diaree, greață, vărsături, dureri abdominale (la 1-2 zile după ingestia de carne), o fază de diseminare a larvelor în sânge (durată 7-10 zile), manifestată prin febră, edeme faciale și palpebrale și eozinofilie până la 50-80%, și o fază tisulară de închistare a larvelor în mușchi (cronică), însoțită de mialgii funcționale, adinamie. Uneori se pot semnala complicații, cum ar fi encefalita, miocardita și pneumonia. În formele cronice, când simptomatologia bolii nu este tipică, se impune un diagnostic de laborator care se stabilește serologic sau parazitologic. Anticorpii anti-*Trichinella* apar în sânge după 2-3 săptămâni de la infectare și persistă mai mulți ani, evidențierea acestora, în prezența semnelor de boală, permițând stabilirea diagnosticului. În faza cu localizări musculare se poate obține un diagnostic cert prin evidențierea larvelor în mușchi (biopsie de deltoid sau solear).

Prevenția

Măsurile generale de prevenție sunt singurele disponibile și constau în efectuarea controlului sanitar al cărnii de porc, în principal prin examen trichinoscopic; deratizarea crescătoriilor de porci pentru distrugerea șobolanilor, educația populației și instrucția personalului zooveterinar. Cea mai eficientă măsură prevențională constă în consumul cărnii de porc și de vânat, cal, în principal, numai după o prealabilă tratare termică (fierbere sau prăjire, astfel ca în profunzimea cărnii să fie atinsă temperatura de 77°C) sau după congelare prelungită (minimum 8 zile la –30°C).

Bibliografie

1. Andrews J.R.H., Ainsworth R., Abernethy D.: *Trichinella pseudospiralis* in humans: Description of a case and its treatment; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1994, 88, 200-203.
2. Capo V. Despommier D.D.: Clinical aspects of infection with *Trichinella* spp.; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1996, 9, 47-54.
3. Dworkin M.S., Gamble H.R., Zarlenga D.S., Tennican P.O.: Outbreak of trichinellosis associated with eating cougar jerky; *J. Infect. Dis.*, 1996, 174, 663-666.
4. Greenbloom S.L., Martin-Smith P., Isaacs S. *et al.*: Outbreak of trichinosis in Ontario secondary to ingestion of wild boar meat; *Can. J. Public. Health.*, 1997, 88, 52-56.

5. Harms G., Binz P., Feldmeier H. *et al.*: Trichinosis: A prospective controlled trial of patients ten years after acute infection; *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, 637-647.
6. Laurichesse H., Cambon M., Perre D. *et al.*: Outbreak of trichinosis in France associated with eating horse meat; *CDR*, 1997, 7, 69-73.
7. McAuley J.B., Michelson M.K., Schantz P.M.: Trichinosis surveillance, United States, 1987-1990; *MMWR*, 1991, 40, 35-42.
8. Olteanu D., Onțanu D.: Contribuții la cunoașterea trichinelozei și problemelor ei în România; *Rev. Rom. Paraz.*, 1992, 270-273.
9. Wakelin D., Goyal P.K.: *Trichinella* isolates: Parasite variability and host responses; *Int. J. Parasitol.*, 1996, 26, 471-481.
10. *** Trichinosis surveillance U.S., 1987-1990; *MMWR*, 1991, 40, 35-42.
11. *** *Trichinella spiralis* infection – U.S., 1990; *MMWR*, 1991, 40, 56-60.
12. *** Aspecte noi în trichineloza umană; *Viața Medicală*, București, 1992, 18, 4-6.

Teniazele

Date generale

Teniazele sunt boli parazitare cosmopolite cauzate de două specii de cestode: *Taenia saginata* și *Taenia solium*. Goeze, în anul 1782, a diferențiat pentru prima dată *Taenia saginata* de *Taenia solium*. În anul 1863, Leuckart a demonstrat că bovinele sunt gazde intermediare pentru *Taenia saginata*. Ciclul biologic la *Taenia solium* a fost descris, în 1865, de către Leuckart, care a demonstrat că stadiul larvar al parazitului (*Cysticercus cellulosae*), prezent în mușchii porcului, este infectant pentru om. Teniazele sunt parazitoze răspândite în toate regiunile globului unde se consumă carne de vită (*T. saginata*) sau de porc (*Taenia solium*), crudă sau insuficient preparată termic.

Agentul etiologic

Teniazele sunt cauzate de viermi plați intestinali din clasa *Cestoda*, genul *Taenia*: *T. saginata* și *T. solium*. Parazitul adult, lung de 2-10 m, este alcătuit din 3 părți: cap, denumit *scolex*, purtător de ventuze și uneori croșete, cu rol de atașare; gât sau *col*, cu rol germinativ și corp sau *strobilă*, alcătuit din segmente denumite proglote (500-2000). Fiecare proglotă conține ambele organe sexuale, femele și mascule, care sunt responsabile pentru producerea de ouă, iar lateral, prezintă un por genital. Proglotele încep să se dezvolte din regiunea gâtului, apoi se maturează în zona mijlocie a parazitului, iar cele terminale conțin uterul ramificat, plin cu ouă. Teniile, în stadiul adult, sunt specifice omului, trăiesc în intestinul subțire al acestuia. Proglotele terminale se detașează și se elimină activ (*T. saginata*), forțând sfincterul anal sau pasiv (*T. solium*), cu materiile fecale, în mediul extern. Distrugerea parenchimului parazitului eliberează ouăle, al căror înveliș dublu, extrem de fragil, dispare foarte repede, eliberând embrionul hexacant. În unele cazuri, fragmentele de strobilă pot fi eliminate într-o singură zi, iar în zilele următoare nu se mai elimină. Proglotele de *T. saginata* sunt mobile. Ele pot migra în tractul gastrointestinal, cauzând obstrucție biliară sau apendiculară, ori în afara corpului, în regiunea perneală sau pe lenjerie. Diseminate în natură, ouăle sunt ingerate de gazda intermediară: porcul (*T. solium*) și bovinele (*T. saginata*). Embrionii eliberați în tubul digestiv traversează peretele, trec în circulația sangvină și sunt dispersați în organism, localizându-se, în special, în mușchi, țesutul subcutanat și SNC. În câteva luni se transformă în cisticerci, forme larvare veziculoase, cu diametrul de 2-15 mm, pline cu lichid, conținând invaginat scolexul viitoarei tenii. *Cysticerca bovis* este prezent, în special, în mușchi; este ușor de vizualizat în inimă (control veterinar). *Cysticercus cellulosae* se află în mușchi, dar și în lanțul subcutanat, și poate fi ușor vizualizat sub limbă, permițând depistarea lor. Omul care ingeră ouăle embrionate poate adăposti forma larvară de *T. solium*, dezvoltând cisticercoza, dar nu poate asigura evoluția larvei de *T. saginata*. Infestarea la om se produce prin ingestia de cisticerci din carne crudă sau insuficient preparată termic. Sub acțiunea enzimelor digestive, partea veziculară este distrusă. Scolexul se fixează de mucoasa intestinală și la baza sa începe să înmugurească strobila. Parazitul ajunge la maturitate după 2-3 luni și începe să elimine proglotele gravide finale. *Tratamentul teniazei* se face cu niclosamid, în doză orală de 2 g la adult (se administrează dimineața, pe nemâncate, 2 comprimate, cu puțină apă; apoi după o oră, alte 2 comprimate, în aceleași condiții). Niclosamidul omoară scolexul și segmentul anterior al parazitului. Paraziquantelul poate fi, de asemenea, utilizat în doză de 50 mg/kgc, divizat în 3 prize, timp de 10-15 zile. Albendazolul este activ atât asupra parazitului adult, cât și a stadiului larvar (cisticercilor).

Procesul epidemiologic

Sursele de agent patogen sunt reprezentate de bovine, porcine și de om, care deseori este purtător sănătos, fără semne de boală. **Modurile și căile de transmitere**. Transmiterea teniazei se face *indirect*, prin ingestie de carne de porc sau vită, insuficient preparată termic, conținând cisticerci. **Receptivitatea** este generală, dar infestarea este strâns legată de igiena personală deficitară și condițiile socioeconomice precare. Utilizarea pe scară largă a detergenților în apă previne disoluția ouălor și este responsabilă de incidența crescută a infecției în țările europene.

Semne clinice de recunoaștere

Prezența parazitului adult, *Taenia solium* sau *Taenia saginata*, la om, este, cel mai frecvent, bine tolerată, de aceea există numeroși purtători sănătoși. Uneori pot să

apară greţuri, dureri epigastrice, pusee diareice, modificarea apetitului (bulimie sau anorexie) sau scădere ponderală. Aceste semne clinice apar în faza de creştere a parazitului şi dispar după maturaţie. Eliminarea de proglote este semnul principal după ce paraziţii devin maturi. Diagnosticul de *T. saginata* este adeseori evocat de pacient, care găseşte proglotele pe lenjerie. *Diagnosticul de laborator* se stabileşte pe baza evidenţierii proglotelor sau/şi a ouălor. În faza de formare a parazitului (primele 3 luni de la infestare), absenţa eliminării de proglote face diagnosticul parazitologic inutil. Formula leucocitară arată o hipereozinofilie moderată, care scade la normal după primele emisii de proglote. După maturarea teniei, diagnosticul este parazitologic şi constă în examinarea morfologiei proglotelor care permit stabilirea speciei. Ouăle pot fi detectate prin examen coproparazitologic (*Taenia solium)* sau prin tehnica Graham (celofan adeziv), fiindcă rămân lipite la marginea anusului când se produce ruperea unei proglote (*Taenia saginata)*.

Prevenţia

Prevenţia generală se realizează prin: evitarea răspândirii ouălor în mediul înconjurător; evitarea consumului de carne parazitată. Primul obiectiv implică tratamentul bolnavilor şi educarea populaţiei. Al doilea obiectiv se realizează prin controlul veterinar al cărnii. Evidenţierea cisticercilor se face cu uşurinţă la porci, datorită localizării frecvente în ţesutul subcutanat, precum şi a intensităţii infestaţiei (număr mare de cisticerci). Detecţia cisticercilor este dificilă şi puţin eficace în abatoarele pentru bovine. Utilizarea largă a congelatoarelor duce la scăderea incidenţei teniazei, deoarece cisticercii sunt distruşi prin congelare prelungită (6-15 zile). Prepararea termică a cărnii (>50°C) duce, de asemenea, la omorârea cisticercilor.

Bibliografie

1. King C.H.: Cestodes (Tapeworms). În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2956-2964.
2. Parija S.C.: Cestodes. În: *Text Book of Medical Parasitology*; prima ediţie, All India Publishers, 1996, 201-212.
3. Sarti E., Schantz P.M., Plancarte A. *et al.*: Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in human and pigs in a village in Morelos, Mexico, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992, 46, 677-685.
4. Schantz P.M.: Tapeworms (cestodiasis); *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 1996, 25, 637-653.
5. Steriu D.: Clasa *Cestoidea*. În: *Infecţii parazitare umane*; Ed. Briliant, Bucureşti, 1999, 129-140.
6. Tsang V.C.W., Brand J.A., Boyer A.E.: An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*); *J. Infect. Dis.*, 1989, 159, 50-59.
7. White A.C.Jr., Weller P.F.: *Cestodes*. În: *Principles of Internal Medicine*; T.R. Harisson, ediţia a XV-a, Churchill-Livingstone, 2001, 1248-1250.

Enterobioza

Date generale

Enterobioza este o boală parazitară cosmopolită, cauzată de nematodul *Enterobius vermicularis*, întâlnită, în special, la copii, indiferent de nivelul socioeconomic. Este mai frecventă în zonele aglomerate, în grupuri instituţionalizate şi printre membrii aceleiaşi familii. Leuckard (1865) a descris pentru prima dată ciclul biologic al parazitului. Enterobioza are o răspândire largă, în întreaga lume afectând peste 200 milioane de oameni, cu o incidenţă mai mare în regiunile temperate decât în cele tropicale.

Agentul etiologic

Enterobius vermicularis, cu denumirea veche *Oxyuris vermicularis*, este un vierme cilindric mic (circa 1 cm lungime) cu habitat în cec. Femela trăieşte 10-30 zile. Femela matură, cu uterul plin cu ouă (aproximativ 10.000), migrează noaptea şi depune ouăle (ovalare, asimetrice, 60/30 m) în regiunea perianală şi perineală; ouăle embrionează în circa 6 ore, devenind infecţioase, şi contaminează hainele, lenjeria de pe pat, aerul şi praful încăperii. După ingestia ouălor infectante, embrionii eclozează în duoden, năpârlesc de două ori şi devin adulţi în 36-53 zile.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de omul bolnav. **Modurile şi căile de transmitere.** *Enterobius vermicularis* se poate transmite *direct*, prin ingestia de ouă embrionate, antrenate în gură prin mâini contaminate din zona perianală (autoinfecţie); manipularea pijamalelor sau a lenjeriei de pat contaminate cu pulbere septică din încăperi; inhalarea ouălor; retroinfestaţia este întâlnită la persoanele adulte, dar, în mod frecvent, infestaţia este întâlnită la copii. **Receptivitatea** este generală. Enterobioza interesează, în special, copiii de vârstă şcolară, între 5 şi 14 ani. Se estimează că încărcătura parazitară este de 58 viermi pentru grupul de vârstă 4-10 ani, comparativ cu 16 viermi la cel mai mare de 10-16 ani; la adult nu se cunoaşte intensitatea infestării. **Procesul epidemiologic se manifestă** sub *formă* epidemică *familială* sau *instituţională*. Din motive necunoscute, enterobioza este mai puţin frecventă la populaţia neagră decât la cea albă.

Semne clinice de recunoaştere

Infecţia cu *Enterobius vermicularis*, cronică, autoîntreţinută, este, cel mai frecvent, asimptomatică. În formele simptomatice se disting variate grupuri de

simptome, între care cel principal este pruritul intens, nocturn, anal sau perineal şi reflex nazal; se asociază episoade diareice, dureri abdominale, manifestări nervoase. La copii, în infecţii severe, se produc tulburări de somn, iritabilitate, scrâşnit din dinţi nocturn. La fetiţe, parazitul poate determina vulvo-vaginite, iar la adulţi, apendicită, salpingită şi prostatită. *Diagnosticul* se stabileşte cu uşurinţă: bolnavii pot vedea şi recunoaşte parazitul. Examenul „amprentei anale" este metoda de elecţie în suspiciunea enterobiozei.

Prevenţia

Prevenţia generală se realizează prin respectarea regulilor de igienă personală, privind, în special, curăţenia mâinilor, tăierea unghiilor şi spălarea înainte de masă, igienizarea zilnică a lenjeriei de corp şi de pat. Educaţia copiilor, în sensul evitării introducerii degetelor în gură, previne autoinfecţia. *Prevenţia specială*. Enterobioza fiind o boală foarte contagioasă, se indică tratarea simultană a întregii colectivităţi în care a apărut cazul index, utilizând mebendazol, pamoat de pyrantel şi albendazol.

Bibliografie

1. Grencis R.K., Cooper E.S.: *Enterobius, Trichuris, Capillaria* and hookworm including *Ancylostoma caninum*; *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 1996, 25, 579-597.
2. Mahmoud A.A.: Enterobiosis. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2939-2940.
3. Nunez F.A., Hernandez M., Finlay C.M.: A longitudinal study of enterobiasis in three day care centers of Havana City; *Rev. Inst. Med. Trop.*, Sao Paulo, 1996, 38, 129-132.
4. Welsh N.M.: Recent insights into childhood „social diseases" gonorrhea, scabies, pediculosis, piaworms; *Clin. Pediatr.*, 1978, 17, 318-322.

Ancylostomiaza

Date generale

Ancylostomiaza este o boală parazitară tropicală determinată de două specii de nematode: *Ancylostoma duodenale* şi *Necator americanus*, caracterizată prin anemie hipocromă şi hipoalbuminemie, care afectează 1/4 din populaţia globului. Prima descriere a parazitului a fost făcută de către medicul italian Dubini, la autopsia unei femei. Loss descrie modul de infestaţie şi patogenia ancylostomiazei la om. Ancylostomiaza este răspândită în zonele tropicale şi subtropicale, între 45° latitudine nordică şi 35° latitudine sudică. Se estimează că există circa 800 milioane de oameni, dintre care 1,6 milioane cu anemie; mortalitatea anuală este de 55.000.

Agentul etiologic

Ancylostoma cuprinde două specii patogene pentru om: *A. duodenale* şi *Necator americanus*. Sunt nematode mici (1 cm), hematofage. La extremitatea anterioară se află capsula bucală, prelungire a cuticulei; în interiorul capsulei se deschide orificiul bucal, înconjurat de glande salivare cu secreţie anticoagulantă. Capsula prezintă cârlige cu care parazitul se prinde de mucoasa intestinală şi un sistem de lame, cu care taie mucoasa. *Ancylostoma duodenale* habitează în jejun, cu partea anterioară ataşată la mucoasă. Are o longevitate de 5 ani. Femela depune zilnic aproximativ 7.000 de ouă (ovalare, 60-70 µm, cu perete subţire, conţinând 4-8 blastomere) care se elimină cu materiile fecale. În condiţii favorabile de temperatură (peste 22°C) şi umiditate, din ou eclozează o larvă rabditoidă (250 µm) care, după năpârlire, devine larvă strongiloidă, infestantă (500 µm) pentru om. Este necesar un contact cu solul contaminat de 5-10 minute, pentru ca larva să penetreze tegumentul. Pe cale circulatorie ajung la plămân, penetrează peretele alveolar, ascensionează până în trahee, prin înghiţire ajung în habitatul intestinal. Femela matură începe să depună ouă la 4-6 săptămâni după penetraţia prin tegumente.

Procesul epidemiologic

Sursa de parazit este reprezentată numai de omul bolnav. Speciile animale, *A. brasiliensis* şi *A. caninum*, au o importanţă mică; larvele pot străbate tegumentul, dar nu au o răspândire sistemică. **Modurile şi căile de transmitere**. Parazitul se transmite la om pe cale cutanată: larva strongiloidă penetrează activ tegumentul, frecvent la nivel plantar şi rar prin tegumentele mâinii şi regiunea fesieră, care vin în contact cu solul contaminat; calea orală: prin ingestie de larve filariforme; este mai puţin frecventă. În gură, larva trece direct în formă adultă, fără a trece prin faza pulmonară; transmamar, prin lapte, la sugarul hrănit la sân; transmiterea transplacentară este foarte rară. **Receptivitatea** este generală. Boala este mai frecventă în populaţia rurală, mai ales la copii, obişnuit în plantaţiile de ceai, supraaglomerate. Ancylostomiaza se întâlneşte îndeosebi vara, în zonele tropicale cu populaţie săracă, care defecă, la întâmplare, pe sol. **Procesul epidemiologic se manifestă** *endemic*, în regiunile tropicale.

Semne clinice de recunoaştere

În ariile endemice, majoritatea cazurilor (20-40%) sunt asimptomatice. Manifestările clinice variază în funcţie de faza infestaţiei: cutanată, pulmonară, intestinală. Faza cutanată se caracterizează prin prurit intens şi eritem papulo-vezicular, la locul penetrării larvare. Faza pulmonară determină un sindrom Löffler fugace, caracterizat clinic prin manifestări pulmonare, radiologic (opacităţi difuze) şi hipereozinofilie (sangvină şi în spută). Faza intestinală se manifestă prin febră moderată, anemie, greţuri, vărsături, tulburări de tranzit. Anemia prin carenţă de fier şi hipoalbuminemia sunt

manifestări clinice majore. *Diagnosticul* de certitudine este coproparazitologic.

Prevenția

Prevenția generală se bazează, în primul rând, pe protecția solului de poluare prin construirea și utilizarea de dependințe conform normelor de igienă. În zonele endemice se recomandă prevenția individuală prin evitarea contactului tegumentelor cu solul umed; respectarea unor măsuri de igienă individuală și de grup. *Prevenția specială*. În infestațiile moderate sau masive este indicată administrarea unui antihelmintic (mebendazol, 100 mg de 2 ori/zi, timp de 3 zile, indiferent de greutatea corpului), care produce vindecare în 95% din cazuri, iar reducerea numărului de ouă, în 99,9% din cazuri.

Bibliografie

1. Mahmoud A.A.: Hookworm. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2950-2951.
2. Prociv P., Croese J.: Human enteric infection with *Ancylostoma caninum*: hookworms reappraised in the light of a „new" zoonosis; *Acta Trop*., 1996, 62, 23-44.
3. Stoltzfus R.J., Albonico M., Chawaya H.M. *et al.*: Hemoquant determination of hookworms-related blood loss and its role in iron deficiency in African children; *Am. J. Trop. Med. Hyg*., 1996, 55, 399-404.

Strongiloidoza

Date generale

Strongiloidoza este o boală parazitară cosmopolită, cauzată de un nematod intestinal, *Strangyloides stercoralis*, care se prezintă ca un vierme mic, subțire, ca un fir de ață; este cel mai mic nematod patogen pentru om. Datorită capacității sale de a determina autoinfestații, poate evolua letal, în special la imunodeficienți. Normand, în 1876, a descris *S. stercoralis* în probele de materii fecale ale unor soldați francezi cu diaree; Nishigori, în 1928, a demonstrat autoinfestația endogenă. Strongiloidoza este răspândită universal, afectând peste 80 de milioane de oameni, îndeosebi din regiunile tropicale și subtropicale din Africa, America de Sud și Asia. În partea de sud a SUA, morbiditatea este de 0,4% până la 4%, parazitoza fiind întâlnită și în sudul Europei. În România, strongiloidoza este semnalată, mai ales, în zonele rurale subcarpatice. *Strongyloides fuellerborni* este un parazit obișnuit al primatelor din Africa și Asia. Rar, determină infestații la om, în Africa Centrală. *S. fuelleborni*, sau o formă similară, a fost întâlnită în Papua sau Noua-Guinee unde, la sugari, poate determina o boală gravă, cu diaree și edem („sindromul frumosului umflat"), ca urmare a consumului de lapte matern contaminat. *Diagnosticul* de certitudine se stabilește prin evidențierea ouălor în materiile fecale. Se tratează cu thibendazol.

Agentul etiologic

Strongyloides stercoralis poate trăi și se reproduce sub formă parazitară la om sau în formă liberă pe sol. Femelele, cu dimensiuni de numai 2,5 mm/40-50 μm, trăiesc în submucoasa intestinului subțire (duoden, jejun) aproximativ 1 an; produc ouă partenogenetice, din care eclozează larve rabditoide (250 μm) ce ajung, o dată cu materiile fecale, pe sol. În câteva zile năpârlesc și trec în larve strongiloide (filariforme) infestante; supraviețuiesc pe sol circa 12 zile și pot penetra pielea unei gazde (geohelmint). Uneori, larvele rabditoide aflate pe sol trec în stadiul de adulți, femelă și mascul, care, după una sau mai multe generații libere, produc din nou larve strongiloide infectante. Pe cale circulatorie ajung în plămân (a 6-a zi), apoi urcă pe cale respiratorie, iar prin deglutiție ajung în intestin (a 17-a zi) unde se transformă în adulți (a 27-a zi), după care larvele ajung în materiile fecale. Solul umed, climatul cald (peste 20°C) favorizează multiplicarea rapidă a generațiilor libere ale parazitului și răspândirea bolii în zonele tropicale și subtropicale. Autoinfestația endogenă poate surveni la persoanele cu tranzit intestinal încetinit, dând posibilitatea ca larvele rabditoide să se transforme local în larve strongiloide infectante. Acestea vor penetra peretele intestinal și vor începe ciclul perienteric prin plămâni. Autoinfestația exogenă are loc la persoanele cu o igienă defectuoasă a defecației. Larvele rabditoide rămân în pliurile mucoasei anale și se transformă în larve strongiloide, care reiau procesul infestant. Autoinfestația endogenă poate căpăta aspecte dramatice la imunodeficienți, la care larvele pot coloniza tot intestinul și riscă să invadeze și alte organe.

Procesul epidemiologic

Sursa de parazit este omul și, mai rar, câinele. Larva strongiloidă este elementul infestant. **Modurile și căile de transmitere.** *S. stercoralis* se transmite prin penetrarea tegumentelor de către larva strongiloidă; mai puțin obișnuit, sugarul hrănit la sân se poate infesta prin lapte sau la oricare vârstă, prin ingestia de alimente sau apă contaminată cu larve (transmitere orală), sau prin transplant de organe, mai ales rinichi. **Receptivitatea** este generală, dar indivizii imunodeficienți prezintă un risc crescut și pot dezvolta forme severe cu diseminare. **Formele de manifestare a procesului epidemiologic.** Strongiloidoza apare sub formă de cazuri *sporadice*, în zonele temperate, și *endemic*, în țările tropicale.

Semne clinice de recunoaștere

Infestația cu *S. stercoralis* la persoanele imunocompetente este asimptomatică, în 30% din cazuri, la restul simptomele corespund celor trei stadii ale bolii: cutanată, pulmonară și intestinală. *Stadiul cutanat* se caracterizează prin apariția, în decurs de 24 de ore, a unei dermatite pruriginoase și a unor mici macule și

papule la locul de invazie a larvelor filariforme. În *autoinfestația exogenă* se produce sindromul „larva currens", constând în apariția unor leziuni cutanate, lineare, situate la locul de invazie (perianal, fese), extinzându-se de-a lungul căii de migrare a larvei. *Stadiul pulmonar*, corespunzător migrării larvelor, se manifestă prin sindrom Löffler, cu pneumonie şi hipereozinofilie marcată, iar la imunodeficienţi strongiloidoza poate fi diseminată. *Stadiul intestinal*, cu prezența parazitului adult, se caracterizează prin dureri abdominale, scaune diareice mucoase, alternând cu perioade de constipație, greţuri, vărsături, anemie. Infestațiile masive, în special la copii, determină malabsorbție, steatoree, deshidratare. Indiferent de vârstă, hipereozinofilia este o caracteristică importantă a strongiloidozei. *Sindromul de hiperinfestație* apare la imunodeficienţi (terapie cu imunosupresoare sau boală Hodgkin, leucemie, lepră, malnutriţie, lupus eritematos sistemic, SIDA) şi se caracterizează prin invazie larvară masivă a plămânilor şi a altor organe, inclusiv a SNC. Se manifestă clinic prin dureri abdominale severe, generalizate, infiltrat pulmonar difuz, ileus, meningite şi septicemii cu bacili Gram negativ, dar hipereozinofilia poate fi absentă. Această formă nu răspunde la tratament specific cu thiabendazol şi letalitatea are valori ridicate. *Diagnosticul* de certitudine depinde de depistarea larvelor în materiile fecale sau lichidul duodenal, fiind necesare examene coproparazitologice repetate. Serodiagnosticul poate rezolva dificultățile asociate examenului coproparazitologic.

Prevenția

Prevenția generală se realizează prin evitarea contaminării solului cu materii fecale, asigurându-se grupuri sanitare igienice. Un rol important îl are educația pentru sănătate a populației, în special a copiilor, pentru a nu contamina solul cu materii fecale şi, pentru a evita mersul desculţ prin solul umed, se va interzice irigarea culturilor agricole cu ape fecaloid-menajere. *Prevenția specială* se realizează pre- şi post-expunere, cu thiabendazol, care se administrează oral, în doză de 25 mg, de 2 ori/zi, timp de 3 zile.

Bibliografie

1. Gompels M.M., Todd J., Peters B.S. *et al.*: Disseminated strongyloidiasis în AIDS: Uncommon but important; *AIDS*, 1991, 5, 329-334.
2. Heyworth M.F.: Parasitic diseases in immunocompromised hosts. Cryptosporidiosis, isosporiasis and strongyloidiasis; *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 1996, 25, 691-707.
3. Mahmoud A.A.F.: Strongyloidiasis; *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 23, 949-952.
4. Mahmoud A.A.: Strongyloidiasis. În: *Principles and Practice of Infectious Disease*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2942-2943.
5. Sato Y., Kobayashi J., Toina H., Shiroma Y.: Efficacy of stool examination for detection of strongyloides infection; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1995, 53, 248-250.
6. Sato Y., Kobayashi J., Shiroma Y.: Serodiagnosis of strongyloidiasis. The application and significance; *Rev. Inst. Med. Crop.*, Sao Paulo, 1995, 37, 35-41.
7. Wehner J.H., Kirsch C.M.: Pulmonary manifestations of strongyloidiasis; *Semin. Respir. Infect.*, 1997, 12, 122-129.

Filarioza

Date generale

Filarioza este o boală parazitară tropicală cauzată de prezența, în ganglioni şi în vasele limfatice, a două specii de filarii: *Wuchereria bancrofti* şi variantele sale *W. pacifica* şi *Brugia malayi*. Cunoscută şi sub numele de elefantiazis, filarioza este o boală mutilantă, câştigată, în mod obişnuit, în copilărie, cu un impact populațional major în Asia, Africa, vestul Pacificului şi America. Filarioza a fost menționată ca *elefantiazis arabicum* în vechea literatură Hindu (Susutra, 600 î.Hr.). Demarquay (1863) a evidențiat microfilarii în hidrocel; Wucherer, în Brazilia, în 1986, descrie microfilarii în urina chiloasă; Lewis (1872), în India, demonstrează prezența microfilariilor în sângele periferic; Bancroft (1877) a identificat femela adultă, iar Sibthorpe (1888) – adultul mascul; Manson (1878) a demonstrat rolul de gazdă intermediară al țânţarilor *Culex* şi a descris, de asemenea, periodicitatea nocturnă a microfilariilor în sângele periferic. Filariozele sunt foarte răspândite în zonele inter- şi subtropicale ale globului, dependent de existența unor populații defavorizate socioeconomic, atât din mediul rural, cât şi din cel urban. O treime din indivizii infectați trăiesc în Africa, o treime în India şi restul în Africa de Sud, Pacific şi America. Infestarea cu *Brugia malayi* se întâlneşte în estul şi sudul Asiei, în special India, Malaiezia, Indonezia, Filipine şi China.

Agentul etiologic

Wuchereria bancrofti este agentul etiologic în 90% din filarioze. Femela măsoară 8-10 cm/25 cm: masculul 3-4 cm/0,10 cm. Microfilariile (larvele) au dimensiuni de 300 µm, sunt înconjurate de o teacă hialină, iar coloana de nuclei nu lasă spațiu cefalic liber. *Brugia malayi* este responsabilă de 10% dintre infestații. Are aceeaşi morfologie ca *Wuchereria bancrofti*, însă dimensiunile sunt pe jumătate. Filariile adulte trăiesc 4-6 ani, în ganglioni şi vase limfatice, la nivelul pediculului crural, genital sau renal. Microfilariile circulă permanent în limfă şi periodic (noaptea) sunt prezente în sângele periferic (microfilaremie nocturnă). Vectorul este reprezentat de diferite specii de țânţar, dar

numai femela este hematofagă şi poate transmite microfilariile. Vectorul principal pentru *Wuchereria bancrofti* este ţânţarul *Culex*, în zonele urbane şi semiurbane; *Anopheles*, în majoritatea zonelor rurale ale Africii, şi *Aedes*, în multe din insulele endemice din Pacific. *Brugia malayi* are ca vector specii de *Mansonia* şi, mai rar, *Anopheles*. Femela artropodului elimină microfilarii care circulă în limfă, de unde trec în sânge, periodic, nocturn la *W. Bancrofti* şi aperiodic la *B. malayi*. Microfilariile nu suferă nici o modificare în organismul uman, unde trăiesc circa 70 de zile. Ingerate de ţânţari, în timpul unui prânz hematofag, microfilariile se dezvoltă şi devin infecţioase şi vor fi depuse pe piele în timpul altui prânz hematofag, o străbat activ, trec în vasele limfatice şi ganglioni, devenind adulţi după 3 luni.

Procesul epidemiologic

Sursa de parazit este reprezentată de omul infestat, care are microfilarii în sânge şi este singura sursă pentru *W. bancrofti*. **Modurile şi căile de transmitere**. Transmiterea de la om la om se face prin înţepătura ţânţarilor din genurile *Culex, Anopheles* şi *Aedes*. Chiar în zonele endemice, mai puţin de 1% dintre înţepăturile ţânţarilor sunt infestante. Probabil, infestarea este posibilă când persoane receptive primesc un număr mare de larve. *B. malayi* poate, de asemenea, trece la unele specii de feline şi maimuţe. Ciclul de viaţă la om şi celelalte animale rămâne epidemiologic distinct, aşa că există puţine suprapuneri. Filarioza se **manifestă** *endemic*, în ţările tropicale şi subtropicale, datorită insuficienţei acţiunilor de distrugere a artropodelor, surse şi căi de transmitere, dezvoltării centrelor urbane, a sistemelor de acumulare a apei, a irigaţiilor şi deficienţelor în asistenţa medico-sanitară a populaţiei.

Semne clinice de recunoaştere

Wuchererioza are o evoluţie cronică, cu manifestări clinice care depind de stadiul bolii şi sunt expresia interacţiunii dintre potenţialul patogen al parazitului, răspunsul imun al gazdei şi suprainfecţiile bacteriene şi fungice. În cele mai frecvente cazuri, se produce mărirea de volum a membrelor (picior sau mână) şi a organelor genitale (scrot, vulvă). În formele aparente, în stadiul acut, cu insomnii, predomină manifestările inflamatorii, iar în cel cronic apar fenomene obstructive, limfangita superficială sau profundă, la nivelul membrelor. În zonele endemice, proporţii importante din populaţie prezintă parazitul în sânge şi pot rămâne ani de zile sau chiar toată viaţa fără manifestări clinice. În acest *stadiu asimptomatic* se înregistrează modificări morfofuncţionale limfatice recunoscute recent prin tehnici de ultrasonografie şi limfoscintigrafie. *Stadiul acut* apare ca răspuns inflamator mediat imunologic şi se caracterizează prin febră, limfadenită, care survin episodic, de câteva ori pe an, şi durează aproximativ o săptămână. În *formele tipice*, cele mai afectate sunt organele genitale masculine, cu manifestări de funiculită, epididimită şi orhită. Ocazional, sunt afectate vasele limfatice ale membrelor superioare şi sânii, iar edemul limfatic este caracteristic acestui stadiu. *Stadiul cronic*, obstructiv, este consecinţa răspunsului imun la moartea parazitului în vasele limfatice, de aceea microfilariile sunt absente, iar manifestările tipice includ prezenţa hidrocelului cauzat de obstrucţia vaselor limfatice ale cordonului spermatic; *elefantiazisul* este localizat la nivelul membrelor inferioare (uni sau bilateral) şi al organelor genitale externe, atât la bărbat, cât şi la femeie; elefantiazisul scrotal este manifestarea caracteristică a infecţiei cu *W. bancrofti*; în zonele endemice sunt afectaţi 10-50% dintre bărbaţi şi până la 10% femei. Filarioza cu *B. malayi* afectează, în special, membrul inferior, limitându-se la genunchi, determinând elefantiazisul „în cizmă"; varicele limfatice (în special în zona abdominală sau genitală) pot fistuliza, determinând limforagii interne sau externe, dar şi pleurezii, ascite chiloase sau chilurie. Relativ frecvent, apar suprainfecţii bacteriene şi fungice ale ţesuturilor cu funcţia limfatică compromisă iniţial de infecţia parazitară. Recunoaşterea importanţei acestor infecţii secundare în prognosticul elefantiziasului are un impact major în îmbunătăţirea mijloacelor de monitorizare a pacienţilor afectaţi. *Eozinofilia pulmonară tropicală* se caracterizează prin infiltrat pulmonar, hipereozinofilie periferică şi simptome respiratorii (tuse, dureri toracice şi crize astmatiforme nocturne). Aceste manifestări traduc o hipersensibilitate a gazdei la antigenul microfilarial provenit din distrugerea acestora în capilarele pulmonare.

Prevenţia

Prevenţia generală se bazează pe evitarea contactului cu ţânţarii, prin folosirea plaselor şi a altor sisteme; utilizarea sprayurilor cu insecticide (DDT, malathion etc.), folosirea bacteriilor carnivore (*Bacillus sphaericus* tulpina 1593), a peştilor larvivori (*Poecilia reticulata molliensis*) şi a bacteriilor sporulate (*Bacillus thuringiensis*, serotipurile 11-14); ameliorarea condiţiilor mediului înconjurător prin construcţia unor sisteme de drenaj şi scurgere pentru a distruge locurile de înmulţire a ţânţarilor. *Prevenţia specială* are ca obiectiv protecţia grupurilor sau persoanelor cu risc, ca şi sterilizarea purtătorilor, utilizând albendazol, ivermectin sau dietilcarbamazină. Pentru întreruperea transmiterii infecţiei, strategia esenţială constă în chimioprevenţia populaţiei „cu risc", o perioadă destul de lungă, pentru a asigura un nivel scăzut de microfilarii în sânge. În acest scop, în zonele endemice sau pentru cei care călătoresc în asemenea regiuni, se va administra, în doză unică, anuală, timp de 4-6 ani (corespunzător longevităţii parazitului), albendazol (400 mg) asociat cu dietilcarbamazină (DEC), 6 mg/kgc, sau albendazol (400 mg) asociat cu ivermectin (200 mcg/kgc). Atenuarea suferinţei şi evitarea leziunilor invalidante, provocate de filarioza limfatică, se pot realiza prin prevenirea infecţiilor bacteriene şi fungice ale membrelor sau organelor genitale a căror funcţie limfatică a fost compromisă de infestaţia parazitară. S-a demonstrat recent că infecţiile secundare supraadăugate sunt cauza principală a limfedemului şi elefantiazisului.

Bibliografie

1. Burri H., Loutan L., Kumaraswami V., Vijayasekaran V.: Skin changes in chronic filariasis; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1996, 90, 671-674.

2. Dissanayake S., Watana L., Piessens W.F.: Lymphatic pathology in *Wuchereria bancrofti* microfilaraemic infections; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1995, 89, 517-521.
3. Eberhard M.L., Hightower A.W., Addiss D.G., Lammie P.J.: Clearance of *Wuchereria bancrofti* antigen after treatment with diethyl-carbamazine or ivermectin; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997, 57, 483-486.
4. Grove D.I.: *Filariasis*. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000.
5. Haddix A.C., Kestler A.: Lymphatic filariasis: economic aspects of the disease and programmes for its elimination; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2000, 94, 6, 592-593.
6. Karam M., Ottesen E.: The control of lymphatic filariasis; *Med. Trop.*, 2000, 60, 3, 291-296.
7. Kazura J.W., Bockarie M., Alexander N., *et al.*: Transmission intensity and its relation-ship to infection and disease due to *Wuchereria bancrofti* in Papua New Guinea; *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 242-246.
8. Michael E., Bundy D.A., Grenfell B.T.: Reassesing the global prevalence and distribution of lymphatic filariasis; *Parasitology*, 1996, 112, 409-428.
9. Molyneaux D.H., Taylor M.J.: Current status and future prospects of the Global Lymphatic Filariasis Programm; *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2000, 14, 2, 155-159.
10. Ramaiah K.D., Ramu K., Kumar K.N., Guyatt H.: Epidemiology of acute filarial episodes caused by *Wuchereria bancrofti* infection in two rural villages in Tamil Nadu, South India; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1996, 90, 639-643.
11. Steel C., Guinea A., Ottesen E.A.: Evidence for protective immunity to bancrotuan filariasis in the Cook Islands; *J. Infect. Dis.*, 1996, 174, 598-605.
12. *** Lymphatic filariasis; *Santé*, 2000, 10, 5, 360-361.

Dracunculoza

Date generale

Dracunculoza sau filarioza este o parazitoză tropicală produsă de o filarie cutanată denumită *Dracunculus medinesis*, dar cunoscută şi ca „viermele de Guineea" sau „de Medina". Filaria de Medina este cunoscută la om din Antichitate, fiind semnalată în zonele calde ale lumii vechi. Filaria *Dracunculus medinensis* a fost identificată pentru prima dată în Guineea (Africa de Vest), unde este cunoscută şi sub denumirea de „viermele de Medina", deoarece a fost izolată frecvent în Medina. În 1853, Bastion descrie morfologia parazitului, iar în 1870, biologul rus Fedtschenko a descoperit rolul crustaceului *Ciclops*, ca vector în transmiterea bolii. Considerată, în trecut, problemă majoră de sănătate populaţională nu atât prin mortalitate, cât prin morbiditatea ridicată, urmată de incapacitatea şi suferinţa celor afectaţi, astăzi se află în curs de eradicare. Înaintea „decadei internaţionale a apei" (1981-1990) se estima anual existenţa a mai multor milioane de cazuri. Graţie eforturilor de eradicare, incidenţa pe glob a scăzut, în 1999, la mai puţin de 90.000 de cazuri, dintre care 66% se află în Sudan. Dracunculoza afectează prioritar populaţia rurală, aflată în condiţii socioeconomice precare, mai ales din regiunile fără apă potabilă din Africa Sud-sahariană (9 din 10 oameni, care trăiesc în aceste zone, consumă apă contaminată şi în cantităţi insuficiente). Boala are reemergenţă anuală în timpul sezonului agricol, afectând agricultorii, femeile şi şcolarii cu rezistenţă generală deficitară datorită condiţiilor naturale şi socioeconomice. Dracunculoza este încă endemică în 13 ţări din Africa unde, în 1999, se înregistrau 87.000 de cazuri. Zonele hiperendemice includ Sudanul, Nigeria şi Ghana; 66% din cazuri, adică aproximativ 60.000, au fost raportate în Sudan. OMS asigură asistenţa pentru 25.000 de sate africane, dintre care 11.000 se află în zonele endemice şi hiperendemice.

Agentul etiologic

Dracunculoza este cauzată de *Dracunculus medinensis*, care este un vierme cilindric, fiind cel mai mare parazit tisular uman. Femela este purtătoare a 1-3 milioane de embrioni, măsoară 70-120 cm lungime şi 0,5 cm în diametru. Parazitul migrează în corpul victimei, cauzând dureri atroce, în special în jurul articulaţiilor, în 90% din cazuri; poate ieşi la nivelul tegumentelor membrelor inferioare, provocând edem foarte dureros, o veziculă şi chiar ulcer. Când filaria perforează pielea, durerea cu intensitate intolerabilă este însoţită de febră, greţuri şi vărsături. După formarea ulcerului, durerea persistă, însă este mai puţin acută. Evoluţia bolii poate ajunge la câteva săptămâni sau, în cele mai multe cazuri, la câteva luni. Apa fiind greu de găsit în zonele endemice, cisternele, bazinele de suprafaţă şi fântânile sunt folosite de întreaga comunitate pentru necesităţile casnice. Când o persoană infestată imersează picioarele în apă, prezintă o usturime puternică datorată emergenţei parazitului. S-a constatat, de asemenea, că apa rece produce o durere puternică, inducând contracţia femelei la baza ulcerului, urmată de expulzia a sute de mii de embrioni. O perioadă de 1-3 săptămâni apa va fi contaminată de embrionii eliberaţi de fiecare dată când leziunea este imersată. Dacă, după expulzia totală a microfilariilor, parazitul nu este extras cu atenţie din corpul pacientului, aceasta moare şi favorizează suprainfecţiile bacteriene. În cel mai bun caz, eliminarea parazitului va determina suferinţă timp de 2-4 săptămâni; vindecarea nu asigură imunitate împotriva infestaţiei ulterioare. Dracunculoza evoluează, frecvent, câteva luni de zile, deoarece o parte din paraziţi sunt expulzaţi succesiv; migrarea şi emergenţa paraziţilor survine în părţile cu sensibilitate mare ale corpului (picior, retromaleolar extern), iar

suprainfecțiile bacteriene severe pot surveni după ruperea accidentală a filariei. Embrionii (microfilarii măsoară 700/12 μm) sunt expulzați de femelă în apele stagnante și apoi vor fi ingerate de un crustaceu, *Cyclops* (0,5-2 cm), numit astfel fiindcă are un ochi mare, puternic marcat, situat în față, pe cefalotorace, la fel ca *Cyclops* din mitologia greacă. *Cyclops* trăiește în zooplanctonul din oceanele lumii.

Procesul epidemiologic

Sursa de parazit este reprezentată numai de omul bolnav sau purtător de filarii. Multe animale (câine, pisică, vulpe) sunt infestate în mod natural cu *D. medinensis*; totuși, nu constituie o sursă pentru om. *Cyclops*-ul acționează ca o gazdă intermediară, în interiorul căruia microfilariile devin infecțioase, ajung în abdomen și se transformă după aproximativ două săptămâni. *Cyclops*, care poate adăposti numai o singură larvă, devine el însuși victima parazitului. O dată infestat, are tulburări de înot, își schimbă comportamentul, eventual cade la fund, unde moare la 1-3 săptămâni, când larvele sunt deja infecțioase. **Modurile și căile de transmitere.** Omul se infestează ingerând *Cyclops*-ul o dată cu apa de băut, acesta fiind distrus de aciditatea gastrică și, astfel, eliberează larvele, care străbat intestinul și pătrund în țesuturi. După 3 luni, ajung la maturitate și se cuplează. Cât timp filariile rămân sechestrate în țesuturile profunde, înconjurând ganglionii limfatici, nu prezintă un pericol pentru purtători. La un an după consumul de apă conținând *Cyclops* infestat, care a depășit bariera acidă gastrică, femela cu uterul plin de microfilarii migrează prin corpul persoanei infestate și apar simptomele caracteristice dracunculozei.

Semne clinice de recunoaștere

Tabloul clinic este caracteristic, constând în prezența, la nivelul piciorului retromaleolar extern, a unei vezicule dureroase sau a unei ulcerații. *Diagnosticul clinic* este ușor de stabilit în zona endemică. *Diagnosticul parazitologic* constă în evidențierea, prin examen microscopic, a microfilariilor în lichidul vezicular. Femela poate fi detectată numai când apare la suprafață, la nivelul ulcerației. *Diagnosticul radiologic* evidențiază paraziții morți, calcificați, cu sau fără injectare cu lipiodol. *Diagnosticul serologic* utilizează IFI, IHA și ELISA pentru a evidenția anticorpii.

Prevenția

Prevenția generală se realizează prin consum de apă necontaminată, iar în zonele cu risc, aceasta va fi filtrată, mai ales dacă provine din surse neprotejate. Obiectivul prevențional major constă în asigurarea pentru populație a apei potabile, cantitativ și calitativ necesară pentru ingestie sau nevoi domestice. *Prevenția specială* nu dispune de un medicament care să prevină dracunculoza la persoanele cu risc populațional, în zonele endemice și hiperendemice. *Prevenția specifică.* Deși continuă să se desfășoare cercetări și experimente, vaccinurile nu sunt încă disponibile.

Bibliografie

1. Chippaux J.P.: Mebendazole treatment of dracunculiasis; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1991, 85, 280-284.
2. Chippaux J.P., Banzou A., Agbede K.: Impact social et économique de la dracunculose: Une étude longitudinale effectuée dans deux villages du Benin; *Bull. WHO*, 1992, 70, 73-78.
3. Grove D.I.: Dracunculiasis. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000.
4. Hopkins D.R., Ruiz-Tiben E., Ruebush T.K.: Dracunculiasis eradication: Almost a reality; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997, 57, 252-259.
5. Hours M., Cairncross S.: Long-term disability due to guinea worn disease; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1994, 88, 559-560.
6. Issaka-Tinorgah A., Magnussen P., Bloch P., Yakuba A.: Lack of effect of ivermectin on prepatent guinea-worm: A single-blind, placebo-controlled trial; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Gyg.*, 1994, 88, 346-348.
7. Rohde J.E., Sharma B.L., Patton H. *et al.*: Surgical extraction of guinea-worm: Disability reduction and contribution to disease control; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1993, 48, 71-76.

Onchocercoza

Date generale

Onchocercoza este o parazitoză tropicală cauzată de filaria *Onchocerca volvulus*, care poate fi transmisă la om de musca neagră (*Simulium*). Maladia afectează, în întreaga lume, 18 milioane de oameni, constituind a doua cauză mondială de cecitate, de unde și numele de „orbirea de râu", întâlnită la populațiile care trăiesc în apropierea cursului apelor în care își desfășoară ciclul insecta vectoare, zone care rămân frecvent nelocuite de teama infecției. În 1891, Leuckard a descris pentru prima dată onchocercoza în Ghana; în 1915, Robles, în Guatemala, a demonstrat rolul parazitului, iar Blackloc, în 1926, a incriminat „musca neagră" (*Simulium*) în transmiterea parazitului. Onchocercoza este prezentă în 36 de țări din Africa, Peninsula Arabiei și America. În Africa, maladia reprezintă o importantă problemă de sănătate populațională, constituind un obstacol în dezvoltarea socioeconomică. Din cele 120 milioane de oameni de pe întreg globul, care constituie populația cu risc, 96% trăiesc în Africa, iar din cele 36 de țări în care boala este endemică, 30 sunt în Africa Sud-sahariană, la care se adaugă Yemenul și 6 țări din America. Din totalul celor 18 milioane de oameni cu microfilarii dermice, 99% trăiesc în Africa, iar dintre persoanele

infestate cu *O. volvulus*, 6,5 milioane prezintă manifestări cutanate (prurit sever sau dermatită) şi 270.000 prezintă afecţiuni oculare, inclusiv cecitate.

Agentul etiologic

Onchocercoza volvulus este o filarie care trăieşte în derm până la 14 ani. Adultul femelă este subţire şi lung de 0,5 metri, elimină milioane de microfilarii (larve microscopice) care migrează în corp. Ciclul evolutiv are loc în două gazde: una definitivă, reprezentată de om, şi una intermediară, fiind musca neagră din genul *Simulium*, a cărei femelă este hematofagă şi depune ouăle în apele curate curgătoare; adulţii apar după 8-12 zile şi trăiesc până la patru săptămâni, timp în care zboară sute de kilometri. Femela de *Simulium* poate absorbi, în timpul prânzului, microfilarii din sânge; câteva dintre acestea se pot transforma, după 15 zile, în larve infestante, care sunt inoculate prin înţepătură la o altă persoană, completând astfel ciclul.

Procesul epidemiologic

Sursa de parazit este reprezentată de omul bolnav. **Modurile şi căile de transmitere**. Simulidele vectoare se hrănesc cu sânge în cursul zilei, când se contaminează cu microfilarii din lichidul dermic, iar dezvoltarea acestora are loc în muşchii toracici ai insectei în următoarele 7 zile. Microfilariile infestante (larve din stadiul III) se află în teaca trompei şi, în momentul înţepăturii, penetrează activ prin piele, unde vor deveni adulţi în următorii 3-5 ani. **Receptivitatea** este generală. În Africa, *Onchocerca* se întâlneşte, mai frecvent, la populaţia din savană sau în pădurile umede la care leziunile cutanate provocate de înţepătura vectorului apar în partea inferioară a corpului. În America, *Simulim* înţeapă mai frecvent în jurul capului. **Procesul epidemiologic se manifestă** sub *formă sporadică* şi de *focare epidemice*, în zonele endemice.

Semne clinice de recunoaştere

Manifestările clinice ale onchocercozei apar la 1-3 ani după infectarea cu microfilarii. *Onchocerca volvulus* produce *leziuni cutanate* şi *oculare*. Leziunile cutanate se însoţesc de prurit intens, care antrenează leziuni de grataj (*raia filariana*), depigmentări ale tegumentului din partea inferioară a corpului (abdomen, coapse, gambe), îngroşarea pielii, noduli subcutanaţi (conţin filarii adulte – un mascul şi mai multe femele), la nivelul scalpului sau pe suprafeţele osoase (creasta tibială, în jurul genunchiului, creasta iliacă sau sacrum); *leziunile oculare* apar după 10-15 ani şi evoluează lent şi progresiv, conducând la cecitate, iar uneori pot fi însoţite de limfadenite şi elefantiazis al organelor genitale. *Diagnosticul parazitologic* de certitudine constă în evidenţierea parazitului sub formă de adult şi/sau microfilarii în derm sau oftalmoscopic. *Diagnosticul serologic* este indicat numai când examenul parazitologic este negativ şi pentru a permite controlul eficacităţii tratamentului antiparazitar.

Prevenţia

Prevenţia generală a onchocercozei se realizează prin distrugerea cu insecticide a vectorului *Simulium* (larve şi adulţi) în cadrul Programului Complex de Control al Onchocercozei (OCP), lansat în 1974, cuprinzând iniţial şapte ţări din Africa de Vest (Benin, Burkina Faso, Coasta de Fildeş, Ghana, Mali, Niger, Togo) pentru ca, în 1986, să includă şi patru ţări din Sud şi Vest, cuprinzând 30 milioane de oameni. Sursele de paraziţi au fost distruse în cele şapte ţări ale OCP şi vor fi eliminate până la sfârşitul lui 2002 şi în celelalte patru ţări. *Prevenţia specială* a fost instituită în 1980, utilizându-se larvicidul ivermectin, iar după 1988, microfilaricidul DEC. În 1995, s-a elaborat un nou program african de control al onchocercozei, pe o perioadă de 12 ani, bazat pe larvicidul ivermectin, care acoperă o arie geografică cu peste 50 de milioane de oameni din 19 ţări (din afara celor din OCP), în care onchocercoza este o importantă problemă de sănătate populaţională. În aceste ţări trăiesc 15 milioane de oameni puternic infestaţi, 6,4 milioane în zone în care paraziţii sunt o cauză de orbire şi 8,6 milioane în arii în care paraziţii sunt asociaţi cu manifestări cutanate severe şi prurit permanent şi insuportabil.

Bibliografie

1. Burham G.M.: Onchocerciasis in Malawi. Subjective complaints and decreased weight in persons infected with *Onchocerca volvulus* in the Thyolo highlands; *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1991, 85, 497-500.
2. Cooper P.J., Proano R., Beltran C. *et al.*: Onchocerciasis in Ecuador: Evolution of chorioretinopathy after amocarzine treatment; *Br. J. Ophthalmol.*, 1996, 80, 337-342.
3. Mabey D., Whitworth J.A., Eckstein M. *et al.*: The effects of multiple doses of ivermectin on ocular oncho-cerciasis. A six-year follow-up; *Ophthalmol.*, 1996, 103, 1001-1008.
4. Murdoch M.E., Hay R.J., Mackenzie C.D. *et al.*: A clinical classification and grading system of the cutaneous changes in onchocerciasis; *Br. J. Dermatol.*, 1993, 129, 260-369.
5. Newland H.S., White A.T., Greene B.M. *et al.*: Ocular manifestations of onchocerciasis in a rain forest area of west Africa; *Br. J. Ophthalmol.*, 1991, 75, 163-169.
6. Semba R.D., Murphy R.P., Newland H.S. *et al.*: Longitudinal study of lesions of the posterior segment in onchocerciasis; *Ophthalmol.*, 1990, 97, 1334-1341.
7. Soboslay P.T., Geiger S.M., Weiss N. *et al.*: The diverse expression of immunity in humans at distinct states of *Onchocerca volvulus* infection; *Immunol.*, 1997, 90, 592-599.
8. Van Laetham Y., Lopes C.: Treatment of onchocerciasis; *Drugs*, 1996, 52, 861-869.
9. Vhitworth J.A., Maude G.H., Downham M.D.: Clinical and parasitological responses after up to 6.5 years of ivermectin treatment for onchocerciasis; *Trop. Med. Int. Health*, 1996, 1, 786-793.
10. *** Onchocerciasis and its control; WHO, *Tech. Rep. Ser.*, 1995, 852, 1-104.
11. *** Onchocerciasis: Progress towards elimination in the America; *Weekly Epidemiol. Rec.*, 1996, 71, 277-279.

Schistosomiaza

Date generale

Schistosomiaza, cunoscută sub numele de bilharzioză, este o boală parazitară tropicală cauzată de viermi plați (trematode) din genul *Schistosoma*, cu habitat în sistemul venos port. Boala a fost descrisă în 1851 de Theodor Bilharz, în Egipt; ciclul biologic al parazitului a fost evidențiat în 1925, de Leiper. În țările în curs de dezvoltare, schistosomiaza este o parazitoză de importanță majoră din punct de vedere medical și socioeconomic; la nivel mondial, afectează mai mult de 200 milioane de oameni; 80% dintre cazuri sunt raportate în Africa. Letalitatea este relativ scăzută (4,4 la 1.000.000 persoane infestate). Schistosomiaza a fost eradicată în Japonia și în unele insule din Antile. Transmiterea parazitului a fost oprită în Tunisia și s-a redus în Maroc, Filipine, Arabia Saudită și Venezuela. Datorită ciclului evolutiv acvatic al parazitului sunt afectate, mai ales, populațiile riverane, cele care practică agricultura pe terenuri inundabile sau prestează ocupații ca pescari, orezari, sau activități domestice: spălatul rufelor, adăpatul vitelor etc.

Agentul etiologic

Genul *Schistosoma* cuprinde trematode sangvine cu sexe separate, între care și cinci specii patogene pentru om: *S. haematobium, S. japonicum, S. mansoni, S. mekongi* și *S. intercalatum*, care au o distribuție geografică particulară (Tabelul I).

Paraziții adulți (1-2 cm) trăiesc în vasele sistemului port sub formă de cupluri, timp de 5-10 ani. Masculul are corpul foliaceu, repliat prin marginile laterale, alcătuind canalul ginecofor care adăpostește femela. Două ventuze, situate la partea anterioară a corpului, permit fixarea parazitului. Femela elimină ouă de formă caracteristică (145/55 µm, mai mic la *S. japonicum* și *S. mekongi*), cu un pinten chitinos, conținând un miracidium. Aproape jumătate dintre ouă sunt eliminate prin materiile fecale (*schistosomiaza intestinală*) sau urină (*schistosomiaza urinară*), iar evoluția lor are loc în mediul acvatic, în apă dulce, unde oul eclozează și eliberează un miracidium mobil care pătrunde în gazda intermediară, un gasteropod (moluscă) specific; aici miracidium se multiplică asexuat și, în 4-6 săptămâni, rezultă sute de cercari (500 µm) care au coada bifurcată și în acest stadiu părăsesc molusca, constituind formele infectante. Întâlnind tegumentele omului (gazdă definitivă), cercarii le străbat cu ajutorul secrețiilor glandulare, își pierd coada, devin schistosomule și migrează în plămân și ficat. În decurs de 6 săptămâni se maturează în ficat și apoi coboară, via sistemul venos, către habitatul lor final. Producerea ouălor începe la 4-8 săptămâni după infestație.

Procesul epidemiologic

Sursa de parazit este reprezentată de omul bolnav, care este excretor de ouă prin materiile fecale sau urină și astfel este contaminată apa. *S. mekongi* se întâlnește și la câine; *S. japonicum*, la animale domestice (câine, pisică, vacă, cal, porc, oaie, capră) și animale sălbatice (feline, maimuțe), care pot constitui o sursă a agentului patogen. Câinele excretă de 10 ori mai multe ouă decât omul, de aceea are un rol important în epidemiologia bolii. **Modurile și căile de transmitere a infecției.** Schistosomiaza se transmite *direct*, prin pătrunderea cercarilor, elemente infestante, prin tegumentele intacte; cel mai frecvent la nivel plantar, după imersiunea picioarelor în apă contaminată. **Receptivitatea** la infecție este generală. Grupurile cu risc sunt reprezentate de copii și adulți în vârstă de 5-25 de ani, muncitorii agricoli care lucrează pe terenurile inundabile sau pescării și orezării. Schistosomiaza este semnalată mai frecvent la femeile care spală rufele sau ustensilele în râuri sau canale contaminate. **Formele de manifestare a procesului epidemiologic.** *Schistosoma* este *endemică* în 76 de țări, în care trăiesc 600 milioane de oameni cu risc de infestare. Schimbările mediului ambiental, induse de amenajarea surselor de apă și migrarea populației, au dus la răspândirea schistosomiazei în zone extraendemice. Astăzi, schistosomiaza ocupă locul secund ca importanță medicală între bolile tropicale.

Semne clinice de recunoaștere

Schistosomiaza sau bilharzioza evoluează, după caz, ca formă cutanată, toxemică și cu localizări organice. *Forma cutanată* apare ca o reacție la pătrunderea cercarilor și se manifestă printr-o dermatită pruriginoasă („dermatita înotătorilor") care dispare în câteva zile.

Tabelul I

Unele caracteristici ale speciilor de *Schistosoma* patogene pentru om

Specia	Răspândire geografică	Gazdă intermediară	Habitat final
S. haematobium	Africa, Orientul Mijlociu	melc	plex vezical
S. japonicum	China, Filipine	melc	vena mezenterică superioară
S. mansoni	Arabia, Africa, America de Sud, Caraibe	melc	vena mezenterică inferioară
S. mekongi	Asia de Sud-Est	melc	vene mezenterice
S. intercalatum	Africa Centrală și de Vest	melc	vene mezenterice

Forma toxemică coincide cu eliminarea ouălor şi apare la 4-8 săptămâni de la infestare, caracterizându-se prin febră, transpiraţii, cefalee, tuse; examenul fizic evidenţiază hepatosplenomegalie, adenopatie şi hiperleucocitoză, simptome care pot să dispară în câteva săptămâni; în infecţiile cu *S. japonicum* poate surveni decesul, situaţie în care examenul anatomopatologic relevă o infestare masivă, cu un număr mare de ouă în intestin şi ficat. *Forma cu localizare organică* este caracteristică fiecărei specii şi se poate înregistra bilharzioza *uro-genitală*, determinată de *S. hamatobium*; *intestinală*, determinată de *S. mansoni, S. intercalatum, S. japonicum* şi *S. mekongi* şi *arterio-venoasă*, cu *S. japonicum*. *Schistosomiaza uro-genitală*. Localizarea pontei în plexul hipogastric sau cel hemoroidal explică topografia leziunilor la nivelul aparatului urinar, aparatului genital şi rect. Hematuria este semnul esenţial; este deseori discretă, terminală, nedureroasă, apare după eforturi fizice, poate fi însoţită de cistită (dureri suprapubiene, polakiurie, usturimi la micţiune) sau de atingeri genitale (la bărbat: funiculită, epididimită, dureri perineale; la femei: ulceraţii cervico-vaginale). În final, infecţia cu *S. haematobium* evoluează către hidronefroză, pielonefrită şi uremie. În ţările endemice se poate asocia cu cancerul vezical. *Schistosomiaza intestinală* se manifestă prin dureri colicative abdominale, scaune diareice sangvinolente. Sunt afectate intestinul şi ficatul, unde apar leziuni granulomatoase şi apoi scleroză. Polipii intestinali au fost evidenţiaţi în zonele endemice din Egipt. Pierderea sângelui la nivelul ulceraţiilor conduce la anemie. Afectarea ficatului este asociată hipertensiunii portale, datorată fibrozei apărute în jurul vaselor sistemului port. În infecţia cu *S. mekongi*, hepatomegalia este principalul fenomen clinic. *Schistosomiaza cu hipertensiune portală* se asociază cu splenomegalie masivă prin congestie pasivă, la care se asociază o circulaţie colaterală abdominală, varice esofagiene şi gastrice şi ascită. *Schistosomiaza arterio-venoasă* este determinată de *S. japonicum* şi se caracterizează prin manifestări clinice similare cu cele cauzate de *S. mansoni*, la care se adaugă ciroza hepatocelulară (Laennec); ficatul este atrofic în faza terminală. *Schistosomiaza sistemului nervos central* se poate întâlni în infecţia cu *S. japonicum* şi se manifestă prin fenomene epileptiforme. *Schistosomiaza cardiovasculară* se poate institui când parazitul trece în mica circulaţie.

Prevenţia

Prevenţia generală se realizează prin depistarea şi eliminarea surselor de *Schistosoma*, ca şi a gazdei intermediare, utilizând metode fizice, chimice şi biologice. Educaţia pentru sănătate urmăreşte asigurarea cooperării populaţionale la împiedicarea contaminării surselor de apă dulce şi cea interpersonală, prin intermediul materiilor fecale, provenind de la sursa de *Schistosoma*. Persoanele cu şedere temporară în zonele endemice vor evita apele cu risc de a fi contaminate cu cercari. *Prevenţia specială* poate fi utilă pentru zonele endemice şi se realizează prin administrarea unei singure doze de praziquantel la cel puţin 75% dintre copiii de vârstă şcolară. *Prevenţia specifică* nu a intrat în uz populaţional.

Bibliografie

1. Bedwani R., Renegenathan E., El Kwhsky F. *et al.*: Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt; *Br. J. Cancer.*, 1998, 77, 1186-1189.
2. Bethlem E.P., Schettino G de P., Carvalho C.R.: Pulmonary schistosomiasis; *Curr. Opin. Pulmon. Med.*, 1997, 3, 361-365.
3. Chan M.S., Anderson R.M., Medley G.I., Bundy D.A.: Dynamie aspects of morbidity and acquired immunity in schistosomiasis control; *Acta. Trop.*, 1996, 62, 105-117.
4. Dunne D.W.: Human schistosomiasis – immunology in a foreign field; *Immunol. News*, 1999, 5, 168-170.
5. Dunne D.W., Mountford A.: Resistance to infection in humans and animal models. În: *Schistosomiasis*, Ed. Mahmoud, A.A.F., Imperial College Press, 2001.
6. Fallon P.G.: Immunopathology of schistosomiasis: a cautionary tale of mice and men; *Immunol. Today*, 2000, 21, 29-34.
7. Gerapacher-Lara R., Pinto-Silva R.A., Rayes A.A. *et al.*: Ultrasonography of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni in Brazil; *Trans. R. Soc. Trop.Med. Hyg.*, 1997, 91, 307-309.
8. Helling-Giese G., Kjetland E.F., Gundersen S.G. *et al.*: Schistosomiasis in women: Manifestations in the upper reproductive tract; *Acte Trop.*, 1996, 62, 225-238.
9. Mahmoud A.A.: Schistosomiasis. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2950-2954.
10. May J., Kremsner P.G., Milovanovic D. *et al.*: HLA-DP control of human *Schistosoma haematobium* infection; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1998, 59, 302-306.
11. Morris W., Knaur C.M.: Cardiopulmonary manifestations of schistosomiasis; *Semi. Resp. Infect.*, 1997, 12, 159-170.
12. Sturrock R.: Schistosomiasis epidemiology and control: how did we get here and where should we go? ; *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2001, 96, Suppl., 17-27.

Fascioloza

Date generale

Fascioloza este o parazitoză cosmopolită, cauzată de un trematod denumit *Fasciola hepatica*. Zooantropozoonoză mult timp ignorată de medici, însă bine cunoscută de veterinari ca boală a ovinelor, fascioloza este cunoscută sub numele popular de gălbează. *F. hepatica*, denumit şi viermele de gălbează, a fost primul trematod descris de Brie, în anul 1879. Modul de producere a infestării şi identificarea gazdei definitive au fost descrise de Adolph Lultz, în 1892. La om, fascioloza este răspândită în multe ţări din America de Sud, Europa, Africa şi Asia. Predomină în zonele în care cresc vite, unde există gazda intermediară (un gasteropod din genul *Lymnea*). Cele mai răspândite epidemii au fost înregistrate în Franţa, unde aproximativ 10.000 tone de creson sunt consumate în fiecare an.

Agentul etiologic

Fasciola hepatica este un vierme plat din clasa *Trematoda*. Adultul foliaceu măsoară 2-3 cm/0,8-1,5 cm, posedă două ventuze, una anterioară, bucală şi alta ventală (distomian), este hermafrodit. Trăieşte repliat în cornet, în căile biliare şi fiecare adult produce aproximativ 300 de ouă pe zi. Oul măsoară 140/80 µm, este oval, operculat, neembrionat, înconjurat de un înveliş subţire transparent. Ouăle sunt eliminate prin materiile fecale ale ovinelor, bovinelor şi, accidental, ale omului; toate acestea pot fi gazde definitive ale parazitului. Evoluţia ouălor are loc în mediul acvatic (pelicule de apă de la suprafaţă), unde eclozează şi apare o larvă ciliată (miracidium), care înoată în căutarea unei gazde intermediare, specifice, un gasteropod *Lymnea truncatula*. În interiorul moluştei se multiplică asexuat (producând sporocişti şi pe urmă stadii de redii), rezultând în final 300-800 de larve numite cercari, care parazitează gasteropodul. După 4-5 săptămâni, se închistează pe vegetalele acvatice şi constituie forme infectante: *metacercarii*, care atunci când sunt ingeraţi, după dechistare, penetrează peretele duodenal şi ajung în căile biliare, străbătând activ ţesutul hepatic. După 3 luni de la infestare, parazitul devine adult şi începe să elimine ouă. Durata de viaţă a trematodului este de 20 de ani. *Fasciola gigantica* este un alt trematod cu localizare hepatică, care se întâlneşte la oi, capre, bovine şi poate cauza infestaţii la om. Adultul este mai mare (7,5/1,5 cm), iar ciclul biologic este similar cu al *F. hepatica*. Infestările umane au fost semnalate în Asia, Africa şi Hawai. Tratamentul actual se face cu biltricid (praziquantel), în doză de 75 mg/kgc/zi, timp de 5 zile.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de omul sau animalul bolnav, excretor de ouă. Elementul infestant este constituit din metacercarii care se găsesc pe vegetale acvatice. Se apreciază că o oaie cu infestare moderată contaminează păşunea cu 2,5-3 milioane de ouă pe zi. După oi, în ordinea importanţei, se situează bovinele şi multe ale specii de ierbivore domestice. Omul este accidental gazdă. Menţinerea infestaţiei în natură este independentă de om şi survine între ovine, bovine şi moluştele amfibii. **Modurile şi căile de transmitere.** *Fasciola* se transmite indirect prin: ingestie de crudităţi (salată, creson consumat în Franţa şi alte plante acvatice) şi apa din canalele de irigaţie contaminată cu metacercari. **Receptivitatea** la infecţia cu *F. hepatica* este generală. Grupurile cu risc sunt reprezentate de crescătorii de animale (ovine, bovine). **Procesul epidemiologic se manifestă**, predominant, *sporadic* şi prin *epidemii* cu extensie limitată, în relaţie strânsă cu ingestia de zarzavaturi cultivate în grădini irigate cu apă contaminată.

Semne clinice de recunoaştere

Fascioloza este, în mod obişnuit, asimptomatică. Uneori se manifestă cu semne clinice minore caracteristice evoluţiei parazitului: *faza de invazie* sau toxiinfecţioasă, corespunzătoare migrării larvare, şi *faza biliară*, care este corespunzătoare localizării în căile biliare. Faza toxiinfecţioasă se caracterizează, clasic, prin astenie progresivă, tulburări digestive (dureri abdominale, tulburări de tranzit), hepatomegalie dureroasă, febră (39-40°C), artralgii. Faza biliară (de angiocolită cronică) se manifestă prin pusee de icter mecanic, crize urticariene şi intoleranţă alimentară. *Diagnosticul de laborator* se bazează pe evidenţierea hiperleucocitozei şi hipereozinofiliei în faza de invazie. Hipereozinofilia debutează spre a 15-a zi de la infestare, atinge un maximum (5.000-10.000 eozinofile/mmc) către săptămâna a 10-a şi scade apoi progresiv la valori moderate care rămân constante în tot timpul parazitozei. Detectarea anticorpilor specifici permite precizarea precoce a diagnosticului (în faza toxiinfecţioasă), în vederea instituirii unui tratament eficient. Se pot utiliza teste ca: IFI, hemaglutinare pasivă, ELISA. Serologic, pot fi diagnosticate şi formele pauciparazitare, care permit urmărirea efectului terapeutic al unui medicament când negativarea, după o creştere importantă tranzitorie, este cel mai bun criteriu de vindecare. *Examenul parazitologic* al materiilor fecale sau al lichidului de tubaj duodenal permite punerea în evidenţă a ouălor de *F. hepatica*. Numărul lor este scăzut; ca urmare, se impun examene repetate, precum şi utilizarea unor tehnici de concentrare.

Prevenţia

Prevenţia generală constă în educaţia populaţională pentru evitarea consumului de zarzavaturi nespălate provenite din zone umede, depistarea şi „sterilizarea" medicamentoasă a surselor de *F. hepatica*.

Bibliografie

1. Han J.K., Han D., Choi B.L., Han M.C.: MR findings in human fascioliasis; *Trop. Med. Int. Health.*, 1996, 1, 367-372.
2. Hillyer G.V., De Galanes M.S., Rodriguez Perez J. *et al.*: Use of the Falcon assay screening test enzyme-linked immunosorbent assay (FAST ELISA and the enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) to determine the prevalence of human fascioliasis in the Bolivian altiplano; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992, 46, 603-608.
3. Liu L.X., Harinasuta K.T.: Liver and intestinal flukes; *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 1996, 25, 627-636.
4. Mahmoud A.A.F.: Fascioliasis. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediţia a V-a, vol.2, Churchill-Livingstone, 2000.
5. Pulpeiro J.R., Armesto V., Varela J. *et al.*: Fascioliasis: Findings in 15 pantients; *Br. J. Radiol.*, 1991, 64, 798-802.
6. Van Beers B., Pringot C., Geuber A. *et al.*: Hepatobiliary fascioliasis: Noninvasive imaging findings; *Radiology*, 1990, 174, 809-812.

Echinococoza

Date generale

Echinococoza este o boală parazitară cosmopolită, cauzată de larva unui cestod din genul *Echinococus*. Termenul de echinococoză se referă la infestarea cauzată atât de stadiul adult, cât şi larvar a tuturor speciilor genului *Echinococcus,* iar hidatidoza la om, în mod specific, se referă la infestarea cauzată de larva (metacestod) de *E. granulosus* şi *E. multilocularis*. Se disting două forme: hidatidoză sau *chist hidatic* uniloculár, cauzat de specia *Echinococcus granulosus* şi *Echinococcus vogeli* şi *hidatidoză multiloculară* sau alveolară, cauzată de *Echinococcus multilocularis*. *E. granulosus* este specia cea mai răspândită în întreaga lume. Este întâlnită endemic în Australia, Noua Zeelandă, estul şi sudul Africii, America de Sud, Europa Centrală şi Orientul Mijlociu. Incidenţa cea mai mare a fost înregistrată în regiunile cu numeroase crescătorii de ovine şi bovine. În România, infestarea hidatică interesează 45% din teritoriul ţării. Potrivit normelor OMS, unele judeţe (Constanţa, Ialomiţa, Tulcea, Călăraşi, Brăila, Galaţi, Buzău, Dolj, Teleorman, Timiş, Sibiu, Alba, Cluj) pot fi considerate endemice sau hiperendemice. *E. multilocularis*, parazit în principal al vulpii şi ocazional al pisicii, câinelui şi omului, produce hidatidoza alveolară şi este întâlnit în zonele împădurite din Europa, Asia, nordul Americii. *E. vogeli*, cestod al canidelor sălbatice, cauzează hidatidoza polichistică şi se găseşte doar în zonele muntoase din America de Sud.

Agentul etiologic

Genul *Echinococcus* cuprinde patru specii implicate în patologia umană, în stadiul larvar (Tabelul I).

Adultul este un cestod mic, de 3-6 mm lungime. Scolexul are 4 ventuze şi o coroană dublă de croşete. Gâtul este foarte subţire şi scurt. Strobila este alcătuită din 3 proglote; ultima proglotă mai mare conţine uterul plin cu ouă embrionate. *Taenia echinococcus*, în stadiul adult, trăieşte în intestinul subţire al câinelui. Proglota terminală se detaşează de restul strobilei şi se elimină cu materiile fecale. În natură se eliberează ouăle, care se dispersează pe iarbă şi de aici pot intra în blana câinelui. Ouăle sunt relativ rezistente la uscăciune şi rămân viabile câteva săptămâni, permiţând transmiterea lor mai târziu la indivizi care nu au avut contact direct cu animalul (câinele purtător). Ouăle ingerate de o gazdă intermediară (ovine, bovine şi accidental omul) eliberează în stomac embrionul hexacant, care penetrează mucoasa şi ajunge în circulaţia sangvină. Se localizează în ficat (50-70% din cazuri), plămân (20-30% din cazuri) sau în orice alt organ, cum ar fi creier, inimă, os (sub 10%). În primul an, diametrul chistului poate ajunge la 5-10 cm, supravieţuind mulţi ani. Peretele chistului hidatic conţine o membrană germinativă (25 µm grosime) care formează, prin înmugurire, vezicule proligere, precum şi vezicule-fiice în interiorul chistului primar. Veziculele proligere (diametru 500-1000 µm), inserate de membrană printr-un pedicul fin, conţin scolecşi invaginaţi (protoscolecşi). Protoscolecşii au două posibilităţi evolutive: sau să fie ingeraţi de câine şi

Tabelul I
Speciile genului *Echinococcus*

Caracteristici	*E. granulosus*	*E. multilocularis*	*E. vogeli*	*E. oligarthus*
Adult				
Lungime	2,7 mm	3,7 mm	5,6 mm	2,9 mm
Nr. proglote	3 (4)	4-5	3	3
Larva	chist unilocular	chist multilocular	polichistică multiloculară	polichistică multiloculară
Gazdă definitivă	câine	vulpe	câine	pisică
Gazdă intermediară	om, ovine, bovine, etc.	om, rozătoare	om, rozătoare	om, rozătoare

să dea naştere la cestodul adult, sau ajung la gazda intermediară, inclusiv la om, unde veziculizează, dând naştere la o structură identică cu forma mamă, producându-se echinococoză secundară. *Tratamentul* chistului hidatic este chirurgical şi medicamentos, cu derivaţi imidazolici (mebendazol, albendazol). Cel din urmă este indicat în chistul hidatic inoperabil şi în hidatidoza secundară. Albendazolul (eskazol) se administrează sub formă de comprimate de 400 mg, în 3-4 cicluri de 400 mg, de 2 ori/zi, 4 săptămâni, întrerupte de 2 săptămâni pauză. Pentru cazurile inoperabile se poate aplica procedura PAIR (puncţie, aspiraţie, injecţie şi respiraţie). În timp ce pacientul primeşte antihelmintice pentru a reduce riscul diseminării infecţiei, chistul hidatic poate fi aspirat cu un ac subţire sub control tomografic computerizat. Este înlăturat aproximativ 30% din volumul lichidului hidatic. Este instilat în cavitatea chistică un volum egal de etanol 95% sau alt agent cu efect scolicid şi, după 30 de minute de reacţie, este reaspirat. Rezultatele obţinute indică oprirea sau involuţia chistului.

Procesul epidemiologic

Hidatidoza este o zooantroponoză care de la ovine şi bovine poate trece, accidental, la om. **Sursa de agent patogen** este reprezentată de câinele domestic sau alte canide care reprezintă gazda definitivă a *Echinococcus* spp. Transmiterea este întotdeauna ciclică între om şi câine, ouăle embrionate fiind stadiul infecţios al parazitului. **Modurile şi căile de transmitere.** Infestaţia cu *E. granulosus* se poate realiza *direct*, prin contact cu animalul parazitat, prin atingerea blănii cu mâinile, care favorizează ingerarea şi *indirect*, prin alimente, apă, contaminate cu ouăle parazitului; muştele pot juca rol de vector mecanici.

Semne clinice de recunoaştere

Chistul hidatic se dezvoltă lent. De obicei, rămâne asimptomatic ani de zile şi este descoperit întâmplător, prin examen radiologic. Manifestările clinice, atunci când există, nu sunt caracteristice. În zonele endemice apar simptome asociate cu creşterea lentă a unei formaţiuni tumorale însoţită de hipereozinofilie. *Echinococoza secundară* apare ca urmare a ruperii chistului şi diseminării protoscolecşilor în cavitatea peritoneală sau pleurală. Ruperea chistului pulmonar determină drenarea şi eliminarea lichidului hidatic şi chiar a veziculelor hidatice (vomica hidatică). Uneori pot avea loc vindecări spontane, dar de cele mai multe ori se produce o diseminare a parazitului. În hidatidoza hepatică pot să apară fistule biliare, cu drenarea conţinutului. Manifestările clinice tardive se datorează complicaţiilor care survin ca urmare a dezvoltării parazitului: compresiune, fisurare, infecţie, ruptură. *Diagnosticul* de laborator este important în stabilirea etiologiei parazitare a unei formaţiuni tumorale decelate radiologic, iar serologic se confirmă diagnosticul în 90% din localizările hepatice şi în 70-75% dintre cele pulmonare. Anticorpii serici se pot evidenţia prin imunoelectroforeză, hemaglutinare indirectă, ELISA. Urmărirea evoluţiei titrului anticorpilor serici are importanţă postoperator. După *intervenţia chirurgicală*, titrul anticorpilor scade la zero, în decurs de 12-24 de luni. Menţinerea titrului sau reapariţia anticorpilor, după o perioadă negativă, justifică suspiciunea de recidivă şi implică noi investigaţii. *Diagnosticul parazitologic* este utilizat pentru identificarea elementelor unei vome hidatice sau confirmarea naturii parazitare a unui chist operat şi pentru a aprecia riscul unei echinocoze secundare (scolecşi prezenţi sau chistul rupt sau fisurat).

Prevenţia

Prevenţia generală urmăreşte întreruperea ciclului evolutiv al parazitului prin distrugerea stadiului adult (eliminarea câinilor vagabonzi şi tratarea lor cu praziquantel) şi a larvelor (distrugerea viscerelor indicate ca parazitate prin control veterinar). În educaţia populaţiei din zonele endemice, se va insista pe modalităţile de contaminare şi măsurile individuale de igienă generală.

Bibliografie

1. Ammann R.W., Eckert J.: Cestodes *Echinococcus*; *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 1996, 25, 655-689.
2. Blanton R.E., Okelo G.B.A., Kijobe J. *et al.*: Antibody responses to in vitro translation products following albendazole therapy for *Echinococcus granulosus*; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1991, 35, 1674-1676.
3. Force L., Torres J.M., Carrillo A. *et al.*: Evaluation of eight serological tests in the diagnosis of human echinococcosis and follow-up; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 15, 473-480.
4. King C.M.: Echinococcosis (Hydatidand Alveolar Cyst Diseases). În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1962-1964.
5. Schantz P.M., Okelo G.B.A.: Echinococcosis (hydatidosis). În: *Tropical and Geographical Medicine*; Warren K.S., Mahmoud A.A.F. (coord.), ediţia a II-a, McGraw-Hill, New York, 1990, 505-512.
6. Wachira T.M., Macpherson C.N., Gathuma J.M.: Release and survival of *Echinococcus* eggs in different environments in Turkana, and their possible impact on the incidence of hydatidosis in man and livestock; *J. Helminthol.*, 1991, 65, 55-61.

Capitolul XX

Boli determinate de ectoparaziţi

Mariana Luca

Pediculoza

Date generale

Pediculoza este o ectoparazitoză cosmopolită cauzată de insecte din ordinul *Anoplura*, dintre care trei specii sunt patogene pentru om: *Pediculus humanus var. capitis* (păduchele de cap), *Pediculus humanus var. corporis* (păduchele de corp) şi *Phtirius pubis* (păduchele pubian). Toate cele trei specii umane se hrănesc, cel puţin o dată pe zi, cu sânge. Saliva parazitului produce, la persoanele sensibilizate, un exantem maculo-papulos pruriginos sau urticarian. Pediculoza are o răspândire universală. Poate surveni sub formă de epidemii, în timpul cataclismelor naturale sau sociale. Aglomeraţia, nerespectarea regulilor de igienă personală favorizează apariţia şi răspândirea pediculozei. Pediculoza capului interesează în special copiii, a corpului este însă întâlnită atât la adulţi, cât şi la copii. *P. pubis* afectează mai ales adulţii tineri.

Agentul etiologic

Pediculus este o insectă mică (2-4 mm), aplatizată dorso-ventral, de culoare alb-cenuşiu, bine adaptată la viaţa parazitară. La nivelul capului ascuţit posedă piese bucale adaptate pentru înţepat şi supt sânge, ochii apar ca două puncte negre de fiecare parte a capului. Toracele este alcătuit din trei segmente sudate pe care se fixează trei perechi de picioare terminate cu gheare chitinoase cu care se fixează pe firul de păr sau de fibrele lenjeriei. Nu posedă aripi. Abdomenul, alcătuit din opt segmente, prezintă pe fiecare parte stigmate respiratorii. *Phtirius pubis* este mai mic (1-2 mm), cu un torace mai lat şi abdomenul mai scurt. Toracele este lăţit, abdomenul are lungimea egală cu lăţimea, prezintă pe faţa sa dorsală stigmatele respiratorii. Cele trei perechi de picioare de mărime inegală se termină cu prelungiri chitinoase, similare cu ale crabului („crablice"). Femelele adulte fertilizate depun ouă, denumite popular lindeni, care sunt ovalare, de culoare sidefie, operculate, conţinând o larvă şi încleiate puternic de firul de păr sau fibrele lenjeriei. După 7-10 zile de la depunerea ouălor apar nimfele, hematofage, care, pentru a supravieţui, trebuie să se hrănească în primele 24 de ore. După 2-3 săptămâni, prin năpârliri succesive, se formează adulţii. În următoarele 20-30 de zile, femelele fertilizate produc 250-300 de ouă, apoi mor. *P. corporis* este distrus prin spălarea lenjeriei în apă fierbinte peste 60°C (de exemplu, la 65°C, timp de 5 minute) sau pulverizarea hainelor cu pulbere de malation 1% sau DDT 10%. Pacientul nu necesită tratament. Toate speciile sunt distruse prin administrări de loţiuni de malation, lindan sau piretrină. Malationul este mai eficace decât lindanul sau piretrinele şi este singurul cu activitate ovicidală, dar prezintă miros neplăcut şi necesită o durată a tratamentului de 8-10 ore, comparativ cu 10 minute la ceilalţi agenţi. Celelalte pediculicide sunt comparabile ca eficacitate; sunt uşor de aplicat, necesitând fiecare numai o aplicaţie de 10 minute pe scalp, dar, întrucât nu distrug ouăle, este necesară o nouă aplicare peste 7 zile pentru a omorî nimfele. După tratamentul cu insecticide, ouăle trebuie înlăturate de pe păr, aplicând o soluţie de apă cu oţet (părţi egale) şi apoi pieptănând părul cu un pieptene des, imersat în oţet, după care peria şi pieptenele trebuie ţinute în soluţie de pediculicid, timp de o oră. S-au semnalat cazuri de paraziţi rezistenţi la lindan. În astfel de situaţii se recomandă: aplicarea unei capeline care produce omorârea prin asfixiere şi administrarea orală de trimetoprim/sulfamethoxazol. *P. pubis* poate fi tratat ca şi *P. capitis* cu lindan, permetrin, piretrin sau malation. Genele infestate pot fi tratate prin aplicare de oxid galben de mercur, aplicat de 4 ori/zi, timp de două săptămâni.

Procesul epidemiologic

Sursa de *Pediculus* este reprezentată numai de omul infestat, care însă poate interveni prin paraziţii săi şi în transmiterea de *Rickettsia prowazekii* (tifos exantematic), *Borellia recurrentis* (febra recurentă) şi *Bartonella quintana* (febra de tranşee). **Modurile şi căile de transmitere.** *Pediculus capitis* se transmite direct, prin contact strâns cu persoana infestată, sau indirect, prin utilizarea în comun a unor obiecte de îmbrăcăminte (căciuli, baticuri, pălării etc.) şi determină pediculoza capului. **Receptivitatea** este generală. *P. capitis* poate parazita persoane de orice condiţie socială sau economică, dar este mai prezentă în special la copiii de vârstă şcolară, la albi mai mult decât la populaţia de culoare, la sexul feminin decât masculin. *P. corporis* este asociat cu aglomeraţia şi sanitaţia deficitară. Adultul elimină ouă care se ataşează, mai degrabă, pe firele textile decât pe pielea gazdei şi rămân viabile o lună. Transmiterea se face direct, prin convieţuire cu persoane infestate sau folosirea în comun a lenjeriei. *P. pubis* se transmite prin contact sexual, deoarece preferă zona piloasă pubiană, dar poate fi întâlnit şi la gene, sprâncene, axilă, spate sau piept la bărbaţi. Aproximativ 1/3 dintre indivizii parazitaţi pubian au şi alte boli transmise sexual. **Procesul epidemiologic se manifestă** *sporadic* şi prin

epidemii familiale sau *de colectivitate*. În țările în curs de dezvoltare, 2-10% dintre copiii de vârstă școlară sunt infestați cu *P. capitis*. Evoluția epidemică este favorizată de aglomerație și condiții deficitare igienico-sanitare.

Semne clinice de recunoaştere

Pediculoza capului se manifestă prin prurit, localizat, la început, în zona temporală și occipitală. Paraziții adulți se observă cu dificultate; ouăle atașate de firele de păr sunt mai ușor remarcate. Prin grataj se produc escoriații și, secundar, infecții bacteriene, manifestate prin apariția unor secreții și cruste la nivelul scalpului, ca și prin dureri occipitale și adenopatie cervicală. *Pediculoza corpului* se manifestă prin papule, macule eritematoase pruriginoase, localizate inițial pe trunchi și coapse. Secundar, poate surveni impetiginizarea lor. La persoanele netratate, cu infestație cronică, se poate observa îngroșarea și hiperpigmentarea pielii, precum și numeroase escoriații vindecate („boala vagabonzilor"). *P. pubis* infestează în special părul pubian și rareori cel axilar, toracic, spate, gene, sprâncene, zone în care produc leziuni intens pruriginoase și micromaculare (2-3 mm), bleu (*maculae ceruleae*) la locul înțepăturii, datorită injectării unui anticoagulant. Blefaritele însoțesc, în mod obişnuit, infestarea genelor, iar ouăle sunt vizibile la baza acestora. *Diagnosticul*, suspectat clinic, este confirmat prin detectarea ouălor sau adulților, la nivelul părului sau pe lenjerie.

Prevenția

Prevenția generală include măsuri educaționale și socioeconomice care pot evita apariția și răspândirea pediculozei. Grupurile cu risc crescut vor fi supravegheate și educate pentru a evita utilizarea în comun a căciulilor, pălăriilor, pieptenului, periilor. Pentru copiii de vârstă școlară se va asigura examinarea periodică a scalpului elevilor. La aceste măsuri se adaugă promovarea igienizării corporale și a lenjeriei, iar pediculoza pubiană se va preveni prin evitarea contactului sexual cu persoane cu risc de a fi infestate.

Bibliografie

1. Ashkenazi L., Desatnik H.R., Abraham F.A.: Yellow mercuric oxide: a treatment of choice for phthriasis palpebrum; *Br. J. Ophthalmol.*, 1991, 75, 356-358.
2. DiLiddo A.P. and Schachner L.A.: Scabies and lice infestations; *Dermatol. Ther.*, 1997, 2, 41-50.
3. Mathieu M.E., Braunstein Wilson B.: Lice (Pediculosis). În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2972-2974.
4. Mumcuoglu K.Y., Hemingway J., Miller J. *et al.*: Permethrin resistance in the head louse *Pediculus capitis* from Israel; *Med. Vet. Entomol.*, 1995, 9, 427-432.
5. Rupes V., Moravec J., Chmela J., Ledvinka J., Zelenkova J.: A resistance of head lice (*Pediculus capitis*) to permethrin in Czech Republic; *Central Eur. J. Public. Health.*, 1995, 3, 30-32.
6. *** Drugs for head lice; *Med. Let.*, 1997, 39, 6-7.

Scabia

Date generale

Scabia este o boală parazitară cosmopolită, cauzată de un acarian denumit *Sarcoptes scabiei var. hominis*, aparținând clasei *Arachnidae*. Scabia, denumită popular râie, este răspândită în întreaga lume, interesând toate clasele sociale. *Sarcoptes scabiei* infestează aproximativ 300 milioane de oameni în fiecare an și constituie cea mai frecventă cauză de dermatoză pruriginoasă, din întreaga lume. Sub formă epidemică, scabia survine în mod obişnuit, ciclic, la 20-30 de ani, în timpul unor cataclisme naturale sau sociale. Scabia poate să apară, în mod obişnuit, oricând, în condiții de sărăcie, igienă deficitară, supraaglomerație, malnutriție, promiscuitate sexuală.

Agentul etiologic

Genul *Sarcoptes* din clasa *Arachnida* are mai multe specii individualizate prin habitatul lor: la câine, cal, pisică, care determină infestări fugace la om. Specia adaptată la om este *Sarcoptes scabiei hominis*, acarian cu dimensiuni de 250-300 μm care, în stadiul adult, are corpul ovalar, cenușiu, un rostru terminal și patru perechi de picioare scurte. *Sarcoptes scabiei* este un ectoparazit. Femela sapă un tunel sau o galerie, la baza stratului cornos al epidermului, unde depune zilnic 2-3 ouă. După 72-84 de ore, acestea eclozează și apar larvele hexapode care părăsesc galeria. La suprafața pielii, după năpârliri succesive, se formează nimfa octopodă, iar în a 28-a zi, adultul. După acuplare, masculul moare. Femela matură trăiește 4-8 săptămâni și începe să sape galeriile și să depună ouă. Locurile de elecție în care femela își sapă galeriile sunt fețele laterale ale degetelor mâinii, plica cotului, axilă, fese și sub sâni.

Procesul epidemiologic

Sursa de agent patogen este reprezentată de omul parazitat. Toate stadiile evolutive ale parazitului (larvă, nimfă, adult) sunt infecțioase. **Modurile și căile de transmitere**. Transmiterea scabiei este în 95% dintre cazuri realizată prin contactul interuman *direct*, mai ales în condițiile vieții neigienice. Transmiterea *indirectă*, prin îmbrăcăminte, lenjerie, este asigurată, în special, de femelele fecundate, care trăiesc 48 de ore în afara tegumentului. **Receptivitatea** la ectoparazit este generală. Scabia poate surveni indiferent de vârstă, sex, clase sociale sau etnie. **Procesul epidemiologic se manifestă** predominant sporadic, dar și prin epidemii asociate cu

situaţii socioeconomice defavorizate. Scabia instituţională poate surveni sub formă epidemică în câmpuri pentru refugiaţi, închisori, în spitale, aziluri pentru handicapaţi, alte unităţi de asistenţă medico-socială, interesând oricare categorie populaţională.

Semne clinice de recunoaştere

Incubaţia durează 8-15 zile; se reduce în caz de reinfestare. Leziunea iniţială, sub formă lineară, reprezintă tunelul sau galeria, în zigzag, de 1-2 cm, care prezintă, în partea anterioară, o veziculă perlată în care se găseşte femela, situată în special în spaţiul interdigital, încheietura mâinii, gleznă. Pruritul, exacerbat nocturn, este simptomul cardinal al scabiei şi se datorează fenomenului de sensibilizare, şi nu acţiunii mecanice a acarienilor. Papulele eritematoase, escoriaţiile şi uneori veziculele sunt observate în regiunile predilecte: spaţiile interdigitale, încheietura mâinii, axilar, periombilical, penis. La sugar şi copilul mic sunt implicate deseori palmele, tălpile, faţa, gâtul, scalpul. Bărbaţii infestaţi pot avea prurit, papule eritematoase şi noduli pe scrot şi penis. O variantă severă a scabiei este cunoscută sub numele de *scabie norvegiană* sau *scabie crustoasă*. Aceasta survine de obicei la persoane instituţionalizate, în special cu sindrom Down sau la indivizi debilitaţi sau imunodeficienţi, inclusiv la cei cu SIDA. Leziunile cutanate constau în noduli, cruste groase, hiperkeratozice, solzoase (asemănătoare cu cele din psoriazis), unghiile şi spaţiile subungheale sunt frecvent implicate, prezentând îngroşări. Pot surveni leziuni cutanate urmate de suprainfecţie cu streptococ hemolitic şi, secundar, glomerulonefrită. Pacienţii cu scabie norvegiană sunt puternic infestaţi cu sute şi mii de acarieni, în comparaţie cu 5-10 exemplare prezente la indivizii imunocompetenţi. Aceşti pacienţi sunt foarte contagioşi şi necesită măsuri speciale de prevenţie.

Diagnosticul clinic de scabie este suspectat la pacienţii cu prurit şi leziuni cutanate polimorfe, simetrice, cu localizare caracteristică, în special la cei care au în antecedente un contact familial sau instituţional cu o persoană infestată. *Diagnosticul parazitologic* îl confirmă pe cel clinic. Examenul microscopic permite evidenţierea ouălor recoltate din fundul galeriilor prin scotch-test sau a femelei provenite din veziculele perlate. *Lindanul*, care în soluţie 1% este foarte eficient asupra *Sarcoptes scabie*, a reprezentat mulţi ani medicamentul de elecţie, dar este contraindicat la femeia gravidă şi copilul mic, în special la sugarii prematuri, fiindcă se poate absorbi prin piele, determinând efecte secundare grave (iritabilitate, apoplexie şi chiar moarte). Este suficientă, în general, o singură aplicaţie, acoperind întreaga suprafaţă a pielii de la gât în jos. După 8 ore, scabicidul este înlăturat prin baie caldă. *Permetrinul* 5%, sub formă de unguent, utilizat mai recent, este mai eficient decât Lindanul. *Ivermectinul*, antihelmintic utilizat în tratamentul strongiloidozei şi oncocercozei, este astăzi indicat şi în scabie. În formele necomplicate se recomandă o singură doză orală de 200-250 µg/kgc. În formele severe pot fi utilizate două sau trei doze asociate cu aplicaţii locale de Permetrin 5%. În izbucnirile familiale sau instituţionale, tratamentul se aplică în acelaşi timp la toţi membrii comunităţii.

Prevenţia

Prevenţia generală se realizează prin promovarea igienizării vieţii cotidiene, supravegherea grupurilor cu risc, depistarea şi tratarea precoce a bolnavilor cu scabie care pot răspândi ectoparaziţii, direct sau indirect. *Prevenţia specială* necesită utilizarea antiparazitarelor cunoscute, atât la persoanele infestate, cât şi la cele care alcătuiesc anturajul acestora. O atenţie particulară se va acorda grupurilor instituţionalizate, cu risc major. Personalul de îngrijire a persoanelor infestate va purta mănuşi cel puţin opt ore după tratament, în timpul îngrijirii bolnavului sau manipulării lenjeriei acestuia. Pacienţii cu scabie norvegiană sunt foarte contagioşi şi de aceea este necesară izolarea lor, iar personalul de îngrijire, cât şi vizitatorii se vor proteja cu mănuşi, pelerină, papuci de unică folosinţă şi, eventual, prin pulverizarea cu un insecticid repelent. După utilizare, aceste materiale vor fi depuse în saci de plastic şi trimise pentru tratare specială. *Prevenţia specifică* nu este disponibilă.

Bibliografie

1. Barkwell R., Shields S.: Deaths associated with ivermectin treatment of scabies; *Lancet*, 1997, 349, 1144-1145.
2. Coyne P.E., Addiss D.G.: Deaths associated with ivermectin for scabies (Correspondence); *Lancet*, 1997, 350, 215-216.
3. Donabedian H., Khazan U.: Norwegian scabies in a patient with AIDS; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 162-166.
4. Hogan D.J., Schachner L., Tanglertsampan C.: Diagnosis and treatment of childhood scabies and pediculosis; *Pediatr. Dermatol.*, 1991, 38, 941-957.
5. Mathieu M.E., Barbara Braunstein Wilson: Scabies. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 2951-2952.
6. Meinking T.L., Taplin D., Hermida J.L. *et al.*: The treatment of scabies with ivermectin; *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 26-30.
7. Orkin M.: Scabies in AIDS; *Semin. Dermatol.*, 1993, 12, 9-14.

Capitolul XXI

Boli determinate de asocieri microbiene

Infecțiile nosocomiale

Doina Azoicăi

Date generale

Complexitatea mecanismelor de producere şi a manifestărilor care caracterizează infecţiile nosocomiale (IN) fac dificilă definirea unilaterală a acestora. Termenul este atribuit infecţiilor pe care un individ sănătos sau bolnav le contractează cu ocazia unor prestaţii efectuate în unităţi medico-sanitare sau medico-sociale în afara manifestărilor caracteristice incubaţiei sau debutului bolilor preexistente. În categoria IN este corect a se introduce şi infecţiile care apar la personalul medico-sanitar, în timpul şi din cauze bine definite, legate de anumite activităţi efectuate în servicii spitaliceşti, de ambulatoriu sau unităţi de asistenţă medico-socială (22).

De-a lungul timpurilor, IN s-au constituit într-un capitol important al patologiei infecţioase care s-a dezvoltat mereu o dată cu diversificarea prestaţiilor medicale acordate omului sănătos şi celui bolnav (26). Ele apar ca o reflectare a schimbărilor petrecute în ecosistemul uman, urmare a utilizării abuzive a antibioticelor, a creşterii prevalenţei gazdelor compromise, scăderea interesului pentru igienizarea vieţii cotidiene, perturbarea raporturilor între diferitele categorii de agenţi patogeni, scăderea rezistenţei generale a unor importante categorii populaţionale, motivată socioeconomic (14). Termenul de IN a derivat din cuvântul **nosokomeia**, care în greacă semnifică „locul unde sunt adunaţi şi îngrijiţi cei suferinzi", sau **nosokomeion**, prin care se defineşte spitalul. Denumirile sub care regăsim menţionate entităţile caracteristice IN sunt variate, cum ar fi: infecţie intraspitalicească, supraadăugată, interioară de spital, nosocomială (francofon), *crossinfection* (anglosaxon), *hospitalismus* (german).

Nu totdeauna actul medical în sine creează riscuri pentru apariţia IN. La acestea pot participa un număr variat de cauze sau mecanisme şi de aceea IN prezintă un accentuat polimorfism epidemiologic şi clinic, ceea ce creează dificultăţi importante actului preventional şi terapeutic (36).

Cercetând istoria medicinei universale, se remarcă existenţa unor observaţii care, indirect, semnalează interesul pentru riscul producerii IN încă din Antichitate (Susruta, Paracelsus, Hipocrat). O dată cu evoluţia ştiinţelor şi progresul medicinei, apar noţiuni şi reglementări legate de modul de prevenire sau tratare a IN (Teodoric – 1266; Gerolamo Francastaro – 1488-1553; Ambroise Paré – 1517-1590; K. Runge – 1834; Lemaire, Déclat, Maisonneuve – 1.60; Pirigov – 1851-1861; Ignaz Philipp Semmelweis – 1847-1848; L. Pasteur, J. Janbert, Ch. Chamberland – 1878; Ch. Roux, Sédillot, Duclaux – 1878; R. Koch – 1879; J. Lister – 1827-1912; Alexander Fleming – 1929; Gerard Domagk – 1932 etc.).

În România apar, în 1744, instrucţiuni privind lazareturile, izolarea bolnavilor contagioşi şi reguli de asepsie şi antisepsie, remarcându-se implicarea unor medici de prestigiu în combaterea IN (C. Davilla – 1877; V. Babeş – 1885-1926; I. Cantacuzino – 1896-1936 etc.).

Dezvoltarea sistemului de asistenţă medicală şi progresul metodelor de prevenţie prin utilizarea decontaminanţilor sau de terapie cu antibiotice au determinat intrarea în etapa modernă a istoriei IN. Începând cu 1958, Communicable Dissease Center (CDC) organizează conferinţe internaţionale care să reunească rezultatele unor studii naţionale pentru crearea cadrului de consens în privinţa sistemului de supraveghere a IN. Sunt create Comitete de Combatere a IN prin organizarea unor echipe operaţionale la nivel de spital, pentru evaluarea riscurilor şi adoptarea măsurilor de limitare a consecinţelor generate de aceste cauze.

Prin caracterul lor universal, IN sunt considerate în prezent ca o problemă majoră de sănătate populaţională pentru toate serviciile de asistenţă medicală sau medico-socială (44). Cu o incidenţă şi prevalenţă subevaluate, valorile indicatorilor de morbiditate şi letalitate la nivel mondial au şi în prezent un caracter estimativ (24). Astfel, se apreciază că 5-10% dintre pacienţii spitalizaţi sunt afectaţi de o IN (Tabelul I). În *Franţa*, din 1988, s-a iniţiat organizarea Comitetelor de luptă contra IN (CLIN) în fiecare unitate medico-sanitară, iar în perioada 1990-2000, peste 90% dintre spitale au adoptat sistemul de supraveghere epidemiologică pentru aceste afecţiuni. Estimarea morbidităţii anuale a evidenţiat în această ţară existenţa a 600.000-1.100.000 cazuri anual, cu peste 10.000 de decese (9). Media anuală a prevalenţei IN a fost de 7,4% şi 9% pentru spitalele universitare. Studiile epidemiologice efectuate în 106 spitale au relevat o prevalenţă totală de 9,3% şi, în mod particular, de 11,8% pentru pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale. Evaluările efectuate după caracteristicile prestaţiilor medicale relevă faptul că 40,2% dintre aceste infecţii sunt înregistrate în serviciile de urologie, 28,1% reanimare, 7,4% chirurgie; 7,2% medicină internă; 1,4% obstetrică-ginecologie şi pediatrie. O anchetă naţională de tip transversal (anchetă într-o zi dată) a subliniat faptul că nivelul incidenţei este de 5-6%, iar al prevalenţei de 7-10%, 20-30% dintre acestea având un caracter epidemic. Cele mai multe izbucniri sunt produse de agenţi patogeni multiplu rezistenţi la antibiotice, cum ar fi stafilococul

Tabelul I
Rezultatele unui studiu epidemiologic asupra infecţiilor nosocomiale, în 51 de spitale din SUA (CDC)

Caracteristici	Incidenţa (% externaţi)
1. Spitale mari (>400 paturi) media pe toate serviciile	4,14
2. Spitale mici (<100 paturi) *idem*	2,22
3. Chirurgie	4,60
4. Medicină internă	3,60
5. Ginecologie	2,81
6. Obstetrică	1,52
7. Pediatrie	1,50
8. Neonatalogie	1,40
* Serv. de chirurgie în mari spitale universitare	6,00

meticilinorezistent, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*. Mortalitatea atribuită IN continuă să fie subevaluată, considerându-se că cifrele înregistrate sunt comparabile cu cele ale deceselor cauzate de accidentele de circulaţie (7). Prelungirea duratei de spitalizare în medie cu 3-7 zile determină concomitent o creştere a costurilor de aproximativ 2-5 miliarde franci francezi pe an (62). În *SUA*, o dată cu lansarea, în 1985, a proiectului „The Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control" (SENIC) s-a apreciat că IN nu sunt „o fatalitate", acestea putând fi prevenite în cel puţin 30-40% din cazuri. În 1992, IN se înscriau, în SUA, printre primele 10 cauze de deces, reprezentând 3,6% din totalul deceselor la spitalizaţi. Costul anual al îngrijirilor pentru aceste infecţii depăşeşte 6 miliarde de dolari, în timp ce prevenţia necesită cheltuieli mult mai reduse, de aproximativ 1 miliard. În *Anglia*, anchetele epidemiologice efectuate în 1994 şi 1998 au evidenţiat o prevalenţă a IN de 9-10%, cu un cost anual alocat acestora de 150 milioane lire/an. Activitatea comitetelor de spital pentru supravegherea IN este susţinută printr-un cadru legislativ reactualizat prin norme speciale şi dirijată de organisme cum ar fi Infection Control Nurses Association, Hospital Infection Society, Communicable Disease Surveillance Center (61). Agenţii patogeni implicaţi frecvent în IN în diverse spitale din Anglia sunt: stafilococul meticilino-rezistent, *E. coli, Clostridium difficile*, virusul respirator sinciţial (VRS) şi rotavirusurile. Anchetele epidemiologice transversale efectuate în *Italia* în perioada 1987-1999 relevă o prevalenţă a IN de 6,8% sau 5,5%, dintre care 20% preventibile. În 1994, Comitetul Naţional pentru calitatea îngrijirilor pentru sănătate a lansat programe speciale de prevenire şi control al IN. Evaluări similare efectuate în *Germania* au permis aprecierea unei medii anuale a incidenţei IN de 4-6%, cu o implicare preponderentă a stafilococului meticilino-rezistent de 5% la nivel naţional şi 1,5% în spitalele universitare, cu o supraveghere epidemiologică şi de laborator riguroasă. În *Belgia*, legislaţia elaborată pentru IN în 1974 a fost restructurată în 1991, după modele similare din Franţa. După mărimea spitalelor, bacteriemiile nosocomiale sunt semnalate într-un procent de 0,51% în unităţile cu 200 paturi şi 0,71% la peste 500 paturi. *Elveţia* raportează o prevalenţă medie a IN de 8,5%, dintre care 40% infecţii urinare, 25% la nivel respirator (9,9% pneumonii precoce şi 13,6% pneumonii tardive), 7,7% de cauze ortopedice şi 14,8% în serviciile de chirurgie cardiovasculară. Mortalitatea estimativă se situează între 10,8 şi 16,3%.

În *România*, numărul cazurilor de IN raportate a variat între 1.500-2.000 (1969), >30.000 (1988) şi 50-60.000 (2000). Din IN înregistrate în 1988, cele mai frecvente au fost cu localizare respiratorie (>20.000 cazuri), digestivă (>6.000), la nivelul plăgilor chirurgicale (>3.000), pielii (>3.000) şi genito-urinare (>1.500). Un studiu efectuat în 3 secţii de pediatrie, pe un eşantion reprezentativ de 1.801 cazuri, pe o perioadă de un an, a relevat o incidenţă a IN după profilul serviciilor medicale de 8,3-19,8% şi lunară de 5,1-28,0%. În ordinea incidenţei s-au remarcat ca IN: boala diareică acută, infecţii ale tractului respirator, urinare, otice, conjunctivale, stomatite, septicemii, rujeolă. După grupul de vârstă, au predominat cazurile de IN la 0-1 ani, incidenţa fiind în scădere la >5 ani. Durata spitalizării de >10 zile a fost semnalată la pacienţii cu IN (57). Absenţa unui sistem organizat de supraveghere epidemiologică, clinică şi cu laboratorul a anchetelor transversale sau prospective face dificilă atât la nivel mondial, cât şi în România evaluarea incidenţei reale a IN sau a celei apropiate realităţii.

Implicaţiile pe care le au IN, atât medicale, cât şi socioeconomice, sunt multiple şi complexe, fiind rezultate din faptul că ele determină prelungirea duratei de spitalizare, agravarea bolii de bază, încărcarea activităţii medicale, favorizarea apariţiei complicaţiilor, sechelelor sau deceselor, creşterea cheltuielilor pentru terapia şi întreţinerea bolnavilor, pierderi familiale, ocupaţionale şi psihosociale. În SUA, costul anual estimat pentru îngrijirile acordate pacienţilor cu IN este de peste 7 milioane de dolari, iar în America de Sud, prin instituirea sistemelor de prevenţie şi control s-a obţinut o reducere a cheltuielilor cu 298-1.432 milioane. În Europa de Est, fondurile alocate supravegherii IN au reprezentat în 1987 4,7%, 3,1%, 5,6% şi 5,8% din bugetul unor state ca U.R.S.S., Bulgaria, Ungaria, Polonia sau Cehoslovacia, remarcându-se în general o limitare a fondurilor şi preocupărilor pentru reducerea acestor cauze de îmbolnăvire şi deces (56). Ţările din Orientul Mijlociu au înregistrat cheltuieli de 267.000 $/zi, ceea ce a impus introducerea unor programe naţionale de control al IN şi scăderea ratei acestora de la 5,1% la 3,1% în numai 5 ani. În ţările în curs de dezvoltare din Asia şi Africa, se estimează că o reducere a incidenţei IN de 8% ar determina economii ale costurilor infecţiei de la 50 $ la 500 $, iar la 32% o diminuare a cheltuielilor de la 230 milioane $ la 2,3 miliarde $ anual. Se apreciază că lansarea programelor de control de către diverse organizaţii (OMS, Pan American Health Organization, CDC etc.), vor avea un rol major în reducerea atât a morbidităţii, mortalităţii

prin IN, cât şi a costurilor de spitalizare pentru astfel de cauze de îmbolnăvire (54).

Agenţii etiologici

Agenţii etiologici care pot determina IN sunt variaţi şi pot avea o origine atât endogenă, ca autoinfecţie, sursa fiind însuşi bolnavul, cât şi exogenă, prin diferite moduri şi căi de transmitere. Infecţia poate fi contractată atât în spital, când apare după o perioadă de timp de la internare, cât şi în populaţia generală, declanşându-se imediat sau după un interval scurt ori mai lung de la externare, în funcţie de perioada de incubaţie a infecţiei (13). Între bacteriile condiţionat patogene implicate în etiologia IN se pot include: *S. aureus, Str. pnuemoniae, Str. fecalis, Str. agalactiae, E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Acinetobacter, Serratia, Proteus, Providencia, Ps. aeruginosa, Bacteroides fragilis, Fusobacterium, H. influenzae, L. pneumophilla, Cl. tetani, Cl. perfringens, Peptostreptococcus, L. monocytogenes*. La acest grup se adaugă, cu o pondere deosebită, bacteriile înalt patogene: *Salmonella, Shigella, N. meningitidis, E. coli* (serotipuri enteropatogene la sugar), *H. pseudomallei, Ps. pseudomallei, Str. pyogenes, M. tuberculosis, M. chelorii.* Dintre bacteriile condiţionat patogene pot fi menţionate: *Ps. cepacia, Acinetobacter calcoceticus, Citrobacter, Moraxella, Campylobacter, Yersinia enterocolitica, Flavobacterium meningosepticum, Chromobacterium violaceniu, Aeromonas hydrophila, Staphylococcus epidermidis, Str. mitis, sanguis, salivarus, Pasteurella, Propionibacterium acnes* (Tabelul II).

Deşi toate virusurile pot produce IN (15), sunt de menţionat agenţii patogeni ai hepatitelor virale A, B, C, D, E, G, HIV, virusurile: rujeolei, rubeolei, herpesvirusurile parotiditei epidemice, virusurile gripei, paragripei, virusul respirator sinciţial, coronavirusurile, reovirusurile, rinovirusurile, adenovirusurile, enterovirusurile nepoliomielitice, rotavirusurile şi în unele circumstanţe, virusurile febrei hemoragice, prionii (34). IN pot fi cauzate şi de către protozoare: *Toxoplasma gondii, Plasmodium, Pneumocistis carinii, Trachomatis vaginalis* şi micete: *Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Rhizopus* spp, *Mucor* spp, *Penicillium* spp, *Cephalosporium* spp.

Agenţii patogeni care produc IN sunt tulpini selecţionate în spital sau introduse din populaţia generală care, cel mai adesea, sunt bacterii rezistente sau multiplu rezistente la antibiotice. Colonizarea bolnavilor cu ocazia unor prestaţii medico-chirurgicale are loc prin modul de viaţă neigienic, cu specific spitalicesc şi ca urmare a multiplelor investigaţii sau tratamente aplicate pe termen lung (8). Rezistenţa agenţilor patogeni este diferită în funcţie de specie, tulpină, variantă sau mutant antigenic. Relaţiile agenţilor biologici (patogeni, condiţionat patogeni, saprofiţi) cu organismul uman care prezintă factori de risc pot determina declanşarea IN. Aceste relaţii sunt dependente de evoluţia configuraţiei ecosistemului uman indusă de antibioticorezistenţa bacteriilor şi a dezechilibrelor dintre microorganisme care se constituie ca riscuri importante pentru sănătatea individului.

Abuzul de antibiotice în unităţile medico-sanitare şi populaţional, utilizarea în exces a preparatelor antimicrobiene de sinteză chimică (sulfamide, antivirale), dar şi a decontaminanţilor (fenol, formol, substanţe clorigene, detergenţi) au generat relaţii de concurenţă selectivă între flora „autohtonă" (rezistenţa permanentă) şi populaţia microbiană „flotantă" (rezistenţă temporară, accidentală). În IN „încrucişată", transferul tulpinilor rezistente este bi- şi multidirecţional, fiind întâlnite în cadrul unor servicii (terapie intensivă, secţii pentru arşi, nou-născuţi, neurochirurgie, urologie, dializă renală etc.), între diferite servicii (asistenţă pentru diagnostic, terapie, cronici etc.) sau între serviciile medico-sanitare, medico-sociale şi populaţia generală (16).

Rezistenţa bacteriană (RB) poate fi naturală (de specie sau de gen; de exemplu, genul *Mycobacterium* are rezistenţă multiplă) sau câştigată prin: mutanţi „spontani", clonarea unor tulpini cu modificări

Tabelul II
Izbucniri epidemice de infecţii nosocomiale IN cauzate de tulpini bacteriene cu plasmide purtătoare de rezistenţă (după Weinstein R.A.)

Situaţii	Spitale servicii	Agentul etiologic	Infecţia predominantă	Timpul în care a apărut rezistenţa	Plasmide purtătoare de rezistenţă
1	Terapie intensivă pentru nou-născuţi	*Klebsiella* (serotip 19, 30)	variată	5-9 luni	Cm, kn, am, cf, cb
2	Spital general	*Serratia* *Klebsiella* *Citrobacter* *Proteus* *Enterobacter* *Providencia*	infecţii ale tractusului urinar	3 ani	Cm, tb, kn, cf, cb, st, au
3	Servicii pentru bolnavi cu arsuri	*Klebsiella* *Enterobacter* Alte 3 specii	la nivelul arsurilor	11 luni	Tb, kn, ne
4	Spital general	*Klebsiella* *E. coli* *Enterobacter* *Proteus*	infecţii ale tractusului urinar infecţii ale arsurilor infecţii ale aparatului respirator	Cazul index a fost internat cu infecţie Restul: 2 ani	Cm, tb, kn, am, cf, cb, ch, au

Tabelul III
Clasificarea bacteriilor potențial patogene implicate în producerea infecțiilor nosocomiale

Specii bacteriene potențial patogene cu patogenitate slabă:
Str. betahemolitic;
Kl. Pneumoniae
Ps. aeruginosa
Proteus
E. coli
Str. allus
Specii bacteriene potențial patogene care pot produce clone potențial patogene:
Str. β-hemolitic grup A
S. typhi
Y. pestis
V. holerae
C. dyphteriae
Str. aureus
Specii bacteriene apatogene sau accidental patogene:
Str. viridans, Str. mitis., Str. sanguis, Str. salivarius;
Citrobacter
Campylobacter
Y. enterocolitica
Staphylococcus epidermitidis, citreus etc.

cromozomiale (R. cromozomială), modificarea plasmidelor şi transpoziția lor cu apariția de tulpini cu factorul de rezistență R (R. plasmidică sau extracromosomială), apariția de plasmide R cu numeroşi determinanți ai rezistenței care generează multiplurezistență şi transfer de factor R intra- şi interspecie. Mecanismele intime ale rezistenței bacteriene (RB) sunt reprezentate de: inactivarea enzimatică (β-lactamază, transacetilaza etc.), lipsa (anularea) țintei moleculare, modificarea acesteia, crearea în exces de ținte moleculare, modificarea sau blocarea unor reacții metabolice, impermeabilizarea învelişurilor.

După unele caracteristici, RB poate fi mono-direcțională (simplă), multi-direcțională (multiplu rezistentă), încrucişată (antibiotic, cu țintă moleculară similară, bacterii cu structură asemănătoare), transferabilă (plasmidică) la bacterii cu țintă moleculară similară sau diferită. Aceste fenomene au creat cadrul unor noțiuni referitoare la epidemiologia RB, fond de RB, tiparea plasmidică (RBP) şi factori de RB.

Pentru evitarea apariției unor izbucniri epidemice cu agenți patogeni rezistenți, au fost elaborate anumite strategii care urmăresc: determinarea originii rezistenței diferitelor tulpini microbiene; evaluarea naturii surselor de agenți rezistenți aflați în spital; a măsurilor şi căilor prin care s-ar putea transmite aceşti agenți în mediul spitalicesc, care pot fi alternativele terapeutice, cât şi strategiile pentru prevenția şi controlul RB. În practică, supravegherea RB se realizează prin studiul clonelor unor tulpini care circulă în spital (prin serotipare, bacteriocinotipare, tipare fagică, profilul plasmidelor); situația diseminării plasmidelor de rezistență (plasmida R folosind testele transferului plasmidelor, profilul plasmidelor), analiza tulpinilor cu transpoziție (prin testul pentru analiza transpoziției). Începând cu anul 1960, apar tot mai multe informații cu privire la RB. În perioada 1965-1975, în SUA, 11 din 15 epidemii de IN au fost determinate de *Enterobacteriaceae* multiplu rezistente. Dintre bacteriile Gram pozitiv, *S. aureus* manifestă rezistență la penicilină şi meticilină în unele izbucniri din Europa şi SUA. Începând cu anul 1970, se înregistrează prezența tulpinilor rezistente de *S. typhi* la cloramfenicol, ampicilină; *H. influenzae* şi *N. gonorheae* la penicilină şi *Str. pyogenes*, la eritromicină (Tabelul III). Bacteriile potențial patogene (BPP) sunt microorganisme saprofite cu largă răspândire, care îşi pot schimba comportamentul față de organismul gazdă ca urmare a unor modificări ale acesteia şi/sau ale agentului microbian.

Din această categorie fac parte bacteriile care îşi pot „restabili patogenitatea intrinsecă" sau bacterii genetic slab patogene, dar care pot deveni agresive pe „gazde compromise". Variațiile de patogenitate ale acestor bacterii pot fi genetice (modificări fără afectarea caracterelor de specie în contextul apariției unor tulpini cu caracteristici noi) şi determinate de anumiți factori (de exemplu, toxina bacilului difteric, capsula polizaharidică a pneumococului etc.) (Tabelul IV).

Caracteristicile BPP cu importanță epidemiologică în IN constau în faptul că aceşti agenți pot fi recrutați dintre „flotanți" sau „rezistenți temporari" în anumite teritorii ale organismului uman (tegumente, căi respiratorii superioare, mucoasa bucală, stomac, duoden, jejun, mucoasa colonului, vulvă, vagin, prepuț, uretră anterioară). Persistența lor este variabilă şi pot fi îndepărtați sau distruşi prin mijloace prevenționale generale, ca urmare a utilizării de agenți naturali, mecanici, termici, chimici. Prezența BPP este în permanentă schimbare atât cantitativ, cât şi calitativ, generând apariția unui număr mare de specii înrudite. Chiar dacă nu induc o imunitate eficientă, aceşti agenți patogeni nu pot agresiona organismele cu rezistență generală nespecifică bună, chiar în lipsa imunității specifice. Infecția este posibilă în contextul producerii unui dezechilibru prin scăderea protecției naturale şi/sau creşterea potențialului patogen al acestor bacterii.

Microorganismele care domină etiologia IN sunt în cea mai mare parte bacili Gram negativ (60%). Dintre aceştia, în mod particular, *E. coli, Pseudomonas* şi *Klebsiella* sunt capabili să fie prezenți o perioadă lungă

Tabelul IV

Principalele caracteristici ale bacteriilor responsabile de infecții nosocomiale

Agentul	**Localizarea**	**Bolnavi/purtători**	**Transmiterea**	**Incidența %**
E. coli	căile urinare, sânge	tubul digestiv	mâinile, sondele urinare	19
Staphylococcus aureus	plăgile chirurgicale, pielea, sângele	pielea, nasul	mâinile, aerul, cateterele intravenoase	10
Enterococi	urina, plăgile chirurgicale	tubul digestiv	mâinile, aerul, sondele urinare	9, 5
Ps. aeruginosa	urina, sânge, piele lezată, aparat respirator	mediul cu umiditate	materialele mâinile	9
Proteus	urina	tubul digestiv	mâinile, obiectele	7, 7
Klebsiella	aparatul respirator	tubul digestiv	mâinile, obiectele	7, 7
Enterobacter	plăgile chirurgicale	tubul digestiv	mâinile, obiectele	4

de timp în mediul de spital, să agreseze organismele receptive umane și să câștige rapid rezistența la antibiotice. În ultimul deceniu, mycobacteriile au determinat creșterea frecvenței IN mai ales la pacienții cu imunosupresie importantă dobândită prin infecția HIV (5). Cocii Gram pozitiv contribuie la producerea a 30% dintre IN. *Staphylococcus aureus* este responsabil de 15% dintre îmbolnăvirile cu această etiologie, remarcându-se frecvența crescută a tulpinilor meticilino-rezistente.

Infecțiile cauzate de virusuri diseminate pe cale sangvină (virusurile hepatitelor virale, HIV, citomegalovirus) domină spectrul etiologic al IN în ambele direcții atât prin afectarea pacienților cu teren imun deficitar, inducând un risc crescut, cât și pentru contaminarea personalului medical. Fungii cu patogenitate demonstrată (*Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Aspergillus*) sunt responsabili de creșterea mortalității la cazurile de contaminare nosocomială.

Fenomenului de rezistență la antibiotice i se asociază cel dobândit la decontaminanți, printr-un mecanism intrinsec și extrinsec. În mod particular, bacteriile Gram negativ, fungii, paraziții, micobacteriile, prin constituenții specifici ai peretelui sau membranei, se opun efectului germicid al unor substanțe utilizate pentru neutralizarea lor (47). Formarea unui biofilm, în mod particular de către *Pseudomonas* spp și *Candida albicans*, justifică rezistența intrinsecă la unii decontaminanți. Ineficiența produșilor conținând mercur sau formaldehidă este demonstrată ca urmare a existenței unor plasmide sau transpozomi bacterieni ce conferă rezistență la germicide. Tulpinile rezistente la formaldehidă, care includ specii ca *Pseudomonas, Enterobacteriaceae, Serratia marcescens, Citrobacter freundii, Klebsiella pneumoniae* și *E. coli*, sunt, în prezent, izolate de la pacienții cu IN, a căror gravitate este apreciabilă. Rezistența la antiseptice și decontaminanți a fost demonstrată și ca urmare a prezenței unor gene inductoare de plasmide. Numeroase izbucniri epidemice de IN din spitalele din Australia, Europa, SUA și Japonia au fost cauzate de tulpini de *S. aureus*, a căror dominantă a genelor qacA sau qacC explică multirezistența la antibiotice și la diverse substanțe decontaminante (47).

Importanța emergenței tulpinilor multi-rezistente, create ca urmare a presiunii selective exercitate prin utilizarea în exces atât a antibioticelor, cât și decontaminanților, creează probleme importante în controlul IN. La aceste particularități ale microorganismelor implicate în infecțiile de spital se asociază și unele caracteristici ale organismului gazdă, ceea ce crește considerabil riscul izbucnirilor epidemice. Vârstele extreme, bolile preexistente, compromiterea mecanismelor de apărare nespecifice ale organismului, deficiențele imunitare importante ale bolnavilor care sunt supuși spitalizărilor frecvente explică prevalența crescută a acestor infecții și complexitatea procesului epidemiologic.

Procesul epidemiologic

Complexitatea procesului epidemiologic din IN este demonstrată de polimorfismul clinic, epidemiologic și etiologic al acestor infecții dependente în producerea lor de multipli factori economico-sociali și comportamentali (Fig. 1). În mod particular, el se constituie pe grupuri populaționale formate în condiții speciale în ceea ce privește gravitatea bolii, adresabilitatea și accesibilitatea față de anumiți specialiști sau dotare tehnică. Manifestările procesului epidemiologic (PE) în IN nu apar atât de evidente și individualizate ca în cele ale bolilor transmisibile înregistrate în populația generală. Estomparea sau „mascarea" din cauza bolilor de bază (transmisibile sau netransmisibile) și a condițiilor particulare imprimate de prestațiile medico-sanitare sau de atitudinea personalului implicat în asistența pacienților fac dificilă evidențierea particularităților fenomenului epidemiologic. „Atipismul" manifestărilor PE depinde de natura colonizării cu agenți patogeni și intensitatea dispersiei lor ambientale.

Sursele de agenți cu potențial nosocomial sunt reprezentate de: pacienți cu variate maladii sau persoane cu infecții în incubație sau atipice care beneficiază de prestații medico-sanitare ori medico-sociale; purtători de agenți cu potențial nosocomial, preinfecțioși, sănătoși sau foști bolnavi (convalescenți sau cronici), fiecare dintre aceștia poate fi colonizat: nazal, faringian, tegumentar, intestinal, genito-urinar etc. Sursele de agenți microbieni pot fi depistate printre: bolnavi sau instituționalizați (la internare sau ulterior), personalul medico-sanitar, practicanți (rezidenți, elevi), vizitatori,

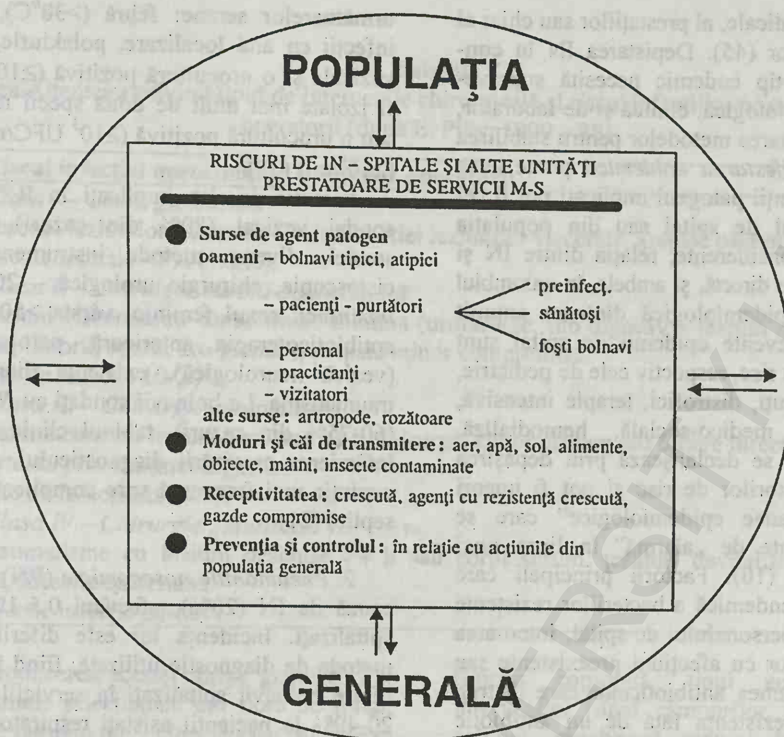


Fig. 1. *Transmiterea bidirecţională a agenţilor patogeni implicaţi*

personalul de întreţinere a igienei mediului de spital, ca şi cel auxiliar (bucătărie, spălătorie, magazie etc.)

Modurile şi căile de transmitere sunt deseori intricate, creând dificultăţi în identificarea şi neutralizarea acestora. *Modul direct* de transmitere se realizează, deseori, prin contactul nemijlocit între pacienţi şi între aceştia şi personalul din spitale sau unităţi de ambulatoriu. *Modul indirect* de transmitere este predominant în IN, deoarece, în cele mai multe cazuri, sunt vehiculaţi de la surse la receptivi agenţi rezistenţi în mediul ambiental. Aşa pot interveni singular sau asociativ: aerul, apa, pulberile de sol, alimentele, obiectele (în special cele utilizate cu ocazia prestaţiilor medicale sau a intervenţiilor cu caracter invaziv), mâinile, unele insecte şi chiar rozătoarele când aceşti vehiculanţi sunt contaminaţi de la unul la altul sau direct, de la sursele menţionate, eliminatoare de produse patologice.

Receptivitatea este întâlnită, cu intensităţi diferite, în raport cu categoria grupurilor de risc la IN care, în general, pot prezenta deficienţe ale rezistenţei generale nespecifice şi ale imunităţii. În proporţii ridicate, este vorba de agenţi microbieni care nu produc imunizare sau aceasta este slab protectivă şi, de asemenea, într-un număr redus de cazuri, când se poate practica vaccinoprevenţia. IN prezintă o incidenţă şi o severitate deosebită la grupurile cu risc crescut, deseori intrând în categoria „gazdelor compromise": nou-născuţi, prematuri, distrofici, marii traumatizaţi (chirurgical, accidental), arşi etc., beneficiarii de transplante, hemodializaţii, diabeticii, bolnavii cu maladii cronice, bolnavii cu imunodeficienţă umorală, celulară sau mixtă, primară sau secundară; cu depresie imunitară prin imunoterapie, iradiere, tratament cortizonic sau cu SIDA. În aceeaşi categorie se pot include şi bolnavii cu: deficienţe ale sistemului complement, al fagocitozei, cu hipercatabolism de Ig, sindrom nefrotic, fibroză chistică a pancreasului, limfangiectazie intestinală, malnutriţie, diabet, infecţii anergizante (tuberculoză, gripă, rujeolă, tusea convulsivă) etc.

Factorii dinamizatori-favorizanţi. Procesul epidemiologic al IN se poate constitui şi evolua cu anumite manifestări, în raport cu intervenţia unor factori care ajută, stimulează diversele structuri ale fenomenului nosocomial. În această categorie se pot include numeroşi factori, între care amintim: condiţiile deficitare de spitalizare sau instituţionalizare şi durata prelungită a acestora; contaminarea mediului ambiental cu produse patologice, existenţa condiţiilor optime de supravieţuire şi diseminare a agenţilor patogeni; aglomerarea spaţiilor destinate asistenţei medico-sanitare sau medico-sociale; instalaţii tehnico-sanitare insuficiente numeric şi deficitare ca igienizare; deficienţe în igienizarea şi decontaminarea cotidiană şi periodică; contaminarea tegumentelor, mucoaselor şi plăgilor, a cavităţilor naturale prin manopere şi instrumentaţii pentru explorare şi terapie; contaminarea mediului intern în timpul intervenţiilor invazive, contaminarea unor produse medicamentoase sau decontaminanţi chimici etc. (28).

Formele de manifestare a procesului epidemiologic pot fi, cel mai frecvent, sporadice şi endemice. IN pot determina manifestări epidemice severe în anumite circumstanţe epidemiologice speciale, dependente de intrarea în circulaţie a unor noi tipuri de agenţi microbieni sau creşterea densităţii celor care se izolează în mod obişnuit, morbiditate ridicată în populaţia generală, deficienţe grave în asigurarea prevenţiei etc. *Manifestarea sporadică* a PE este aparent predominantă datorită deficienţelor implicând raportarea şi înregistrarea numai a cazurilor grave. În realitate, *manifestarea endemică* este cea mai frecventă, remarcându-se mari diferenţe în semnalarea prezenţei acestor infecţii după

specificul serviciilor medicale, al prestațiilor sau chiar al momentului evaluării lor (45). Depistarea IN în condițiile manifestării de tip endemic necesită supravegherea continuă epidemiologică, clinică și de laborator, fiind necesară perfecționarea metodelor pentru stabilirea filiației cazurilor. *Manifestarea epidemică* poate avea intensități variate și agenții patogeni implicați pot fi cei care provin din mediul de spital sau din populația generală. Din aceste considerente, relația dintre IN și infecțiile comunitare este directă, și ambele, în ansamblul lor, reflectă situația epidemiologică dintr-un anumit teritoriu. Cele mai frecvente epidemii de spital sunt înregistrate în secțiile cu risc, respectiv cele de pediatrie, urologie, arși, nou-născuți, distrofici, terapie intensivă, unități de asistență medico-socială, hemodializă, neurochirurgie etc. Ele se declanșează prin depășirea „pragului critic" al factorilor de risc și pot fi uneori semnalate ca „instantanee epidemiologice" care se constituie ca evenimente de „alarmă" în lipsa unei supravegheri continue (10). Factorii principali care determină răspândirea endemică a bacteriilor rezistente în spital sunt: mâinile personalului de spital; internarea și reinternarea bolnavilor cu afecțiuni preexistente sau stare de purtător; presiunea antibioticelor care distrug flora slab rezistentă; rezistența față de un antibiotic poate fi transformată în polirezistență de către plasmida-R; apar agenți rezistenți: generația I, II, III în raport și cu generațiile de antibiotice; mediul ambiental de spital; mecanisme și cauze necunoscute (>20% dintre sursele de bacili Gram sunt necunoscute și toate căile pot fi implicate).

Semne clinice de recunoaștere

După localizarea lor și în ordinea gravității riscului de evoluție spre deces sau sechelă, IN se pot încadra în mai multe entități clinico-epidemiologice.

1. Infecțiile urinare nosocomiale (IUN) reprezintă 40-50% din IN, controlul lor constituind un obiectiv major al programelor de supraveghere. Această localizare afectează 1-2,5% dintre bolnavii spitalizați, incidența lor fiind variabilă după caracteristicile serviciului în care sunt internați bolnavii și ale spitalului (20). Ele sunt dependente de frecvența sondajelor vezicale și sunt întâlnite preponderent în spitalele universitare sau cele cu o patologie generală. Agenții patogeni care pot induce IUN sunt *E. coli* rezistent la aminopeniciline și din ce în ce mai mult la inhibitori de beta-lactamaze. La acestea se asociază *Ps. aeruginosa, Proteus, Klebsiella, Enterobacter* și *Serratia. Candida* spp și stafilococul rezistent la meticilină sunt semnalate în IUN din unele secții. Chiar dacă gravitatea lor nu este crescută, înregistrează un nivel de letalitate de 0,1% și pot prelungi durata de spitalizare în medie cu 2-4 zile (46). Sunt recunoscute după criteriile definiției de caz recomandate de CDC și OMS în bacteriurii asimptomatice și cele simptomatice (59). *Bacteriemia simptomatică* este recunoscută prin prezența unei uroculturi cantitativ pozitivă ($>10^5$ UFC/ml) în prezența unei sonde urinare permanente, timp de 7 zile, aplicate înaintea efectuării examenului bacteriologic cu identificarea uneia sau mai multor specii, în absența simptomatologiei clinice sau identificarea prin 2 uroculturi cantitative a aceluiași agent patogen la un bolnav nesondat vezical (50). *Bacteriuria simptomatică* este definită prin asocierea următoarelor semne: febră (>38°C), în absența unei infecții cu altă localizare, polakiurie, disurie, tenesme vezicale și o urocultură pozitivă ($\geq 10^5$ UFC/ml), fără a fi izolate mai mult de două specii microbiene diferite sau o urocultură pozitivă ($\geq 10^3$ UFC/ml) cu leucociturie ($\geq 10^4$/ml) (38).

Factorii de risc implicați în IUN sunt *extrinseci*: sondaj vezical (80% din cazuri), tehnica aplicării sondei, diverse metode instrumentale (endoscopie, cistoscopie, chirurgie urologică – 20% din cazuri) și *intrinseci*: sexul feminin, vârsta >50 de ani, diabetul, antibioticoterapia anterioară, patologie subadiacentă (vezică neurologică), existența diareei nosocomiale, traumatisme. La bolnavii sondați cu *IUN asimptomatică* (60-75% din cazuri), tabloul clinic discret determină întârzierea precizării diagnosticului, ceea ce provoacă evoluția mai frecventă spre complicații (sepsis sau șoc septic) (21).

2. Pneumoniile nosocomiale (PN) reprezintă a doua cauză de IN (20%), afectând 0,5-1% dintre bolnavii spitalizați. Incidența lor este diferită, în funcție de metoda de diagnostic utilizată, fiind întâlnită la 9-60% dintre bolnavii spitalizați în serviciile de reanimare și 20-40% la pacienții asistați respirator (intubați/traheotomizați și ventilați). Mortalitatea de 30-60% situează PN ca o primă cauză de deces prin IN, mai ales la persoanele la care se asociază cei mai mulți factori de risc. Microorganismele implicate în PN sunt bacilii Gram negativ (60%), stafilococii (>40%). Dintre Gram negativi în mod preponderent se semnalează *Pseudomonas* spp (30% din PN), *Acinetobacter* (10-12%), *Klebsiella* (8%). Dintre stafilococi, *S. aureus* este preponderent (30%), urmat fiind de *S. epidermidis* (10%). În mod particular, *Candida* spp reprezintă cauza a 10% din PN. La pacienții cu imunosupresie este mai frecventă etiologia reprezentată de *Str. pneumoniae, H. influenzae*, *Legionella* spp, diverse virusuri, *Aspergillus* spp și *Pneumocystis*. Flora microbiană mixtă la care este posibilă asocierea și de anaerobi este semnalată în 30-40% dintre cazurile de PN. Diagnosticul este precizat prin vizualizarea radiografică sau prin alte metode imagistice (scaner) a uneia sau mai multor opacități pulmonare parenchimatoase recente și evolutive, la care se asociază: izolarea agentului patogen din prelevate obținute prin expectorație, puncție transtraheală, lavaj bronho-alveolar; evidențierea serologică a titrurilor semnificativ crescute pentru anumiți anticorpi; prezența unuia sau mai multor semne clinice (expectorație purulentă, febră >38°C, hemoculturi pozitive în absența altor focare de infecție sau a bacteriemiei de cateter). Factorii de risc sunt, în principal, cei *extrinseci* în relație cu manevrele de intubare, prin utilizarea diverselor tehnici (orală/ nazală), durata de menținere a ventilației asistate, utilizarea antiacidelor pentru prevenirea ulcerului de stres. La aceștia se asociază factorii *intrinseci*, reprezentați de vârsta >70 ani, terenul anergic, detresă respiratorie și insuficiență respiratorie cronică, starea de șoc, sedarea și intervenții chirurgicale recente pentru protezare endotraheală etc. (3,58). După mecanismele fiziopatologice și contextul epidemiologic, pot fi PN *precoce*, care apar în primele 5 zile de spitalizare, fiind cauzate de flora comensală a căilor respiratorii superioare (*Str. pneumoniae, H. influenzae*, stafilococi meticilino-sensibili, *E. coli*) și PN *tardive*, după un interval mai mare de 5 zile. Germenii

Tabelul V

Clasificarea Altemeier privind tipul de intervenţie chirurgicală şi riscul infecţiilor nosocomiale ale plăgilor operatorii (după E. Pilly, 1999 – 38)

Riscul infecţiei nosocomiale a plăgilor operatorii
Clasa I – Chirurgie curată absenţa leziunilor traumatice, a inflamaţiei leziunilor viscerale, asepsie păstrată. risc de infecţie <5% (1-2%).
Clasa II – Chirurgie curată-contaminată leziuni viscerale cu contaminare minimă (orofaringe, tub digestiv – leziuni înalte, căi biliare, căi respiratorii, aparat uro-genital), asepsie minor compromisă. risc de infecţie 10-20%.
Clasa III – Chirurgie contaminată traumatisme cu leziuni deschise <4 h, chirurgia căilor urinare sau biliare infectate, contaminare importantă prin conţinut digestiv. risc de infecţie 20-30%.
Clasa IV – Chirurgie „murdară" traumatisme cu leziuni deschise >4 h sau corpi străini, ţesuturi devitalizate, contaminare fecală, infecţie bacteriană. risc de infecţie 20-50%.

responsabili de producerea acestei forme grave de PN sunt microorganismele selecţionate din flora de spital, multirezistente (*Ps. aeruginosa, Acinetobacter,* stafilococi meticilino-rezistenţi, enterobacterii, *Klebsiella, Serratia* etc.) (11).

3. Infecţii nosocomiale post-operatorii. În această categorie se remarcă IN ale plăgii operatorii şi cele apărute la distanţă de locul intervenţiei chirurgicale (infecţii urinare, respiratorii, de cateter, bacteriemii). Infecţiile plăgii operatorii (INPO) se pot instala într-un interval variabil de 30 zile şi 1 an de la momentul intervenţiei. Ele reprezintă 15% din toate cauzele de IN şi au o incidenţă variabilă după tipul de chirurgie (4-5%), crescând semnificativ în cazul spitalizării bolnavului în serviciile de reanimare (9%). Mortalitatea este generată de cauze directe sau indirecte ale INPO şi variază între 0,6 şi 4,6%. Durata de spitalizare poate fi prelungită cu peste 7 zile, în relaţie cu tipul INPO. Agenţii patogeni implicaţi cel mai frecvent sunt cocii Gram pozitiv (*S. aureus, Enterococcus* spp) (75% din IPO), dar şi enterobacteriile, *Ps. aeruginosa,* fungi. În evaluarea etiologiei acestor infecţii, vor fi luate în considerare caracterul polimicrobian şi relaţia directă cu tipul intervenţiei chirurgicale, zona incizată, antibioticoprevenţia, contextul epidemic şi caracteristicile ecologice ale teritoriului anatomic. Diagnosticul poate releva una dintre formele de INPO: *superficială*, apărută în 30 zile de la intervenţie cu evidenţierea modificărilor şi agentului patogen la nivelul pielii, ţesutului subcutanat şi deasupra aponevrozelor; *profundă*, dezvoltată în intervalul <30 zile de la operaţie până la un an, prin cuprinderea ţesuturilor şi spaţiilor subaponevrotice, febră >38°C, durere locală, sensibilitate la palpare, constituirea unui abces şi dehiscenţa spontană a plăgii; *infecţie de organ a unei zone anatomice* evidenţiată între 30 zile şi 1 an postoperator cu afectarea organelor şi a zonelor (altele decât cele de incizie) care au fost deschise în timpul intervenţiei, constituirea de colecţii purulente şi alte semne ale infecţiei, izolarea din produsele patologice a microorganismului. Factorii de risc *extrinseci* sunt dependenţi de tipul intervenţiei chirurgicale (Tabelul V), durata spitalizării preoperatorie, modalităţile de pregătire preoperatorie (igiena corporală, tipul epilării), caracteristicile intervenţiei (tipul câmpurilor, experienţa şi mărimea echipei, rezolvarea cazului în regim de urgenţă). Factorii *intrinseci* au o pondere importantă în aprecierea riscului INPO după caracteristicile terenului pacienţilor (vârsta, imunodepresie, diabet, obezitate), tratament prelungit cu antibiotice, starea de şoc (Tabelul VI, VII).

4. Infecţii nosocomiale de cateter (INC). Această categorie de IN reprezintă o patologie complexă atât prin procesul infecţios local, la nivelul zonei de introducere a cateterului, cât şi prin bacteriemia provocată ca urmare a instalării lui. În acest context se disting: infecţia în zona de penetrare a cateterului în organism; infecţia pe traiectul de tunelizare al cateterului; colonizarea cateterului fără infecţie şi bacteriemia (41). INC reprezintă 20% dintre IN, cateterul fiind cauza a 30% dintre bacterimiile nosocomiale. Frecvenţa acestor bacteriemii este variabilă, după tipul cateterului respectiv de ≤1 % pentru cateterele arteriale centrale, 1-8% pentru cateterele venoase centrale şi 0,5-5% pentru cele arteriale periferice. Nivelul de incidenţă este de 2,4-30 la 1000 zile cateter venos central la pacienţii din serviciile de reanimare, unde mortalitatea poate atinge valori de 6-20% (42). Din definiţia infecţiilor de cateter se disting următoarele situaţii: culturi pozitive din extremitatea cateterului în absenţa semnelor locale sau generale de infecţie; prezenţa unei culturi pozitive din extremitatea cateterului, cantitativ semnificativă (≥15 UFC), în absenţa semnelor generale de infecţie cauzate de cateter; infecţia clinică de cateter diagnosticată în prezenţa semnelor generale sau locale (supuraţie în zona de puncţie, tromboflebită) cu pozitivarea culturii din extremitatea cateterului; infecţie „bacteriemică" de cateter prin prezenţa unei culturi pozitive din extremitatea cateterului, asociată cu o bacteriemie secundară determinată de acelaşi agent patogen care a fost izolat de la nivelul cateterului în absenţa altor focare de infecţie (49).

Bacteriemia primară nosocomială este definită prin existenţa unei hemoculturi pozitive, prelevate în plină ascensiune termică (cu sau fără semne clinice) şi prin care se izolează unul dintre următoarele microorganisme stafilococ coagulazo-negativ, *Bacillus* spp,

Tabelul VI

Clasificarea după American Society of Anesthesiologists (ASA) a elementelor de evaluare a stării pacientului în momentul intervenţiei chirurgicale pentru aprecierea riscului de infecţie nosocomială post-operatorie (după E. Pilly, 1999 – 38)

Clasificarea ASA
ASA 1: Pacientul nu prezintă altă afecţiune în afară de cea care necesită intervenţia chirurgicală.
ASA 2: Pacientul prezintă o perturbare moderată a unei funcţii importante.
ASA 3: Pacientul prezintă o perturbare gravă a unei funcţii importante.
ASA 4: Pacientul prezintă risc vital iminent.
ASA 5: Pacient cu stare foarte gravă.

Tabelul VII

Scor National Nosocomial Infections Survey System(NNISS) pentru evaluarea riscului de infecţie nosocomială postoperatorie (după E. Pilly, 1999 – 38)

Scor NNISS	
– Clasa ASA: 3, 4 sau 5 = 1 punct – Clasa Altemeier: 3 sau 4 = 1 punct – Durata intervenţiei peste un timp T = 1 punct	
Scor NNISS (puncte)	Risc de infecţie (%)
0	1,5
1	2,6
2	6,8
3	13,0

Propionibacterium spp, *Micrococcus* spp, *Aeromonas*, *Pseudomonas* şi alţi agenţi cu potenţial patogen. În INC, etiologia este dominată de stafilococul coagulază-negativ (30-40%) şi *S. aureus* (5-10%), urmate de bacteriile Gram negativ (10%), fungi (5%) şi enterococi (5%). *Factorii de risc extrinseci* dependenţi de *condiţiile de mediu* sunt reprezentaţi de: modificarea florei cutanate, absenţa măsurilor de igienă, manipularea defectuoasă a sistemelor de perfuzie şi creşterea perioadei de spitalizare. Factorii dependenţi de *cateter*, sunt: tehnica defectuoasă, structura materialului din care este confecţionat cateterul (PVC sau poliuretan), cateter multiplu, amplasarea acestuia (catetere venoase centrale implicate în 90% dintre INC). *Factorii intrinseci* sunt dependenţi de caracteristicile gazdei: vârste extreme, imunodepresie (neutropenie, infecţie HIV), alte infecţii la distanţă, chimioterapie prelungită, tratamente cu imunosupresoare, leziuni cutanate preexistente (2).

5. *Infecţiile nosocomiale posttransfuzionale* (INPT) sau prin alogrefă (INA) sunt accidentale, consecutive administrării de sânge, produse sangvine conservate sau prin transplantul diverselor ţesuturi şi organe. Riscul transmiterii agenţilor patogeni variaţi (virusuri, bacterii, rickettsii, paraziţi) este diminuat considerabil, în prezent, ca urmare a practicării testelor de depistare a contaminării (29). Factorii care condiţionează menţinerea acestui risc sunt dependenţi de capacitatea microorganismelor de a rezista în sânge, plasmă, concentrate eritrocitare, plachete, factori de coagulare şi fibrinogen; existenţa unor microorganisme necunoscute sau care nu pot fi depistate prin testele uzuale; existenţa donatorilor recent contaminaţi, fără titruri decelabile pentru markerii imunologici ai infecţiei (23, 51). Agenţii patogeni care pot provoca INPT şi INA sunt diverşi, reprezentaţi de: bacterii, fungi, paraziţi şi în principal virusuri. Contaminarea produselor de sânge sau transplant este posibilă fie direct, de la donator, fie ulterior, în timpul prelevării, stocării sau administrării lor (Tabelul VIII) (38). Manifestările clinice pot apărea în cursul transfuziei sau în primele 24 h de la aceasta, sau se pot instala la 1-3 săptămâni, fie prin descoperirea infecţiei latente care este ocazională, fie prin efectuarea unor examene sistematice de depistare (60). Semnele clinice pot fi cele specifice sepsisului prin contaminarea cu un piogen sau pot sugera boala infecţioasă provocată de agentul patogen transmis prin această cale (hepatită virală, malarie, sindrom mononucleozic, erupţie, semne neurologice etc.) (19).

6. *Infecţii nosocomiale la gazda imunocompromisă* (INGC). Gazda compromisă reprezintă organismul uman care, genetic sau în timpul vieţii, pierde, în grade variate, cantitativ şi calitativ, rezistenţa generală nespecifică şi capacitatea de a răspunde prin anticorpi şi/sau celule specializate la agresiunile microbiene (17). Aceste cauze favorizează creşterea riscului pentru infecţiile dobândite în cursul activităţilor medico-sanitare şi sunt reprezentate de: granulocitopenie şi deficite ale fagocitozei, disfuncţii ale imunităţii celulare (boala Hodgkin, HIV/SIDA, leucemia limfatică acută), disfuncţii ale imunităţii umorale (agammaglobulinemia, mielom multiplu, leucemie limfatică cronică, splenectomia), disfuncţii ale sistemului nervos central (tumori, metastaze, tulburări metabolice, hemoragii), fenomene obstructive (carcinoame, pneumonii, limfom), proceduri iatrogene, degradarea florei microbiene autohtone cu achiziţia de noi specii microbiene (boli acute anergizante, boli cronice, granulocitopenie, diabet, alcoolism,

Tabelul VIII
Agenţii patogeni implicaţi în etiologia infecţiilor nosocomiale posttransfuzionale sau prin alogrefă (după E. Pilly, 1999 – 38)

Agenţi patogeni	Modalităţi de contaminare
Bacterii – stafilococi – streptococi şi enterococi – enterobacterii – *Pseudomonas* – *Yersinia* – anaerobi	produs biologic/prelevare transcutanată produs biologic-mediu contaminat bacteriemia donatorului
– *Troponema, Borrelia, Listeria, Mycoplasma, Rickettsia, Bartonella*	agenţi dobândiţi de la donator
Protozoare – *Toxoplasma, Plasmodium, Leishmania, Trypanosoma*	agenţi dobândiţi de la donator
Fungi – levuri	
Virusuri – virusurile hepatitelor: A, B, C, D, E, G, TTV	agenţi dobândiţi de la donator
– parvovirus B19	
– herpesvirusuri: CMV, VEB, HSV, HZV, HHV6, HHV8	sânge, alogrefă
– retrovirusuri limfotrope: HIV, HTLV1, HTLV2	grefă
– adenovirusuri	grefă
– virusul rabic	
Prioni şi alţi agenţi neconvenţionali	grefă

Tabelul IX
Etiologia infecţiilor nosocomiale după principalele grupuri de factori şi mecanisme care caracterizează gazda imunocompromisă (după B. De Pauw, 2000 – 12)

Deficit	Agenţi patogeni
Granulocitopenia	*S. aureus*, stafilococi coagulază-negativ, streptococi *viridans, Enterococcus* spp, *E. coli, Ps. aeruginosa, Klebsiella Enterobacter, Citrobacter* spp, *Aspergillus* spp, *Fusarim* spp
Deficite ale imunităţii celulare	HSV, HZV, VEB, CMV, adenovirus, virus respirator sinciţial, v. gripei şi paragripei, *Listeria monocytogenes, Nocardia spp, Papillomavirus, Mycobacterium tuberculosis*, alte mycobacterii, *Pneumocystis carinii, Aspergillus* spp, *Cryptoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Penicillium marneffi, Toxoplasma gondii*
Deficite ale imunităţii umorale	*Streptococcus pneumoniae, H. influenzae*
Compromiterea funcţiei de organ (splenectomie)	*Streptococcus pneumoniae, H. influenzae, Neisseria meningitidis*
Compromiterea barierelor anatomice de apărare	Stafilococi coagulază-negativ, *Staphilococcus aureus, Ps. aeruginosa, Acinetobacter* spp, *Corynebacterium* spp, *Bacillus* spp, *Candida* spp, agenţi ai mucomicozelor
Mucoasa orală	Streptococi *viridans, Enterococcus* spp, *Capuocytophaga* spp, *Stromatococcus mucilaginosus, Candida* spp, HSV.

denutriţie severă), terapie imunosupresoare (corticoterapie, chimioterapie, iradiere) (Tabelul IX) (12).

Vârstele extreme, respectiv nou-născuţii şi vârstnicii, prezintă un risc crescut pentru IN, alături de terenul imun deficitar, asociindu-se frecvenţa crescută a spitalizărilor, gravitatea afecţiunilor şi complexitatea manoperelor instrumentale sau terapeutice. Nou-născuţii, consideraţi gazdă compromisă natural, prezintă un teren predispozant pentru agresiuni microbiene, cu manifestări severe (25). Agenţii patogeni care predomină în INGC la această grupă de vârstă sunt *S. aureus*, bacilii Gram negativ (numeroase specii) sau cei Gram pozitiv cum ar fi *Listeria* (serotip 4) şi streptococul B. Din IN produse la nou-născuţi, 40% sunt cu localizare cutaneo-mucoasă, 14% sepsis, 29% pneumonii, 4,5% infecţii urinare şi 4% meningite. Rata mortalităţii este crescută şi variază între 33% şi 38%. Agenţii virali implicaţi în epidemiile din secţiile de nou-născuţi sunt virusurile ECHO (11, 19, 22), rotavirusurile, virusurile gripei, paragripei, virusul respirator sinciţial, adenovirusurile. Manifestările clinice sunt variate: gastrointestinale, renale, meningiene, miocardice, de şoc septic, respiratorii (laringo-traheite, bronşiolite, bronhopneumonii, pneumonii), conjunctivite. La vârstnici, manifestarea

Tabelul X
Evaluarea riscului de transmitere prin sânge a HIV, VHB, VHC după accidente profesionale (după Popi, 1997 – 63)

Risc de transmitere			Risc după produsul biologic		
virus	expunere percutană	contactul mucoasei/ tegum. lezat	demonstrat	posibil	absent
HIV	0,32%	0,04%	sânge, lichide biologice conţinând sânge	spermă, secreţii vaginale, LCR, lichid pleural, lichid amniotic	lichid oral, urină, fecale
VHB	2-10% (AgHBe-) 10-40% (AgHBe+)	necuantificat (probabil crescut)	sânge, lichide biologice conţinând sânge	spermă, secreţii vaginale, lichid oral	urină, fecale
VHC	2,1-10%	necuantificat (nedocumentat)	sânge	lichide biologice conţinând sânge, spermă, secreţii vaginale, lichid oral	urină, fecale

IN diferă după provenienţa pacientului şi tipul serviciului sau instituţiei în care sunt asistaţi. Rata mortalităţii este crescută la aceştia, IN reprezentând a III-a cauză de deces. Cele mai frecvente localizări sunt: pulmonare, urinare, ale pielii şi ţesutului subcutanat. Factorii de risc pentru producerea acestor infecţii sunt multipli, în mod particular intervenind terenul pe care se grefează contaminarea cu agenţi patogeni agresivi şi răspunsul limitat la terapia cu antibiotice. La arşi, IN reprezintă principala cauză de deces, majoritatea acestora fiind îngrijiţi în secţii de terapie intensivă. Ele reprezintă 15% dintre IN, iar manifestările cele mai frecvente fiind bacteriemiile (8%), infecţiile urinare (6%) şi cele respiratorii (4,5%). Izbucnirile epidemice la această categorie de pacienţi cu risc sunt produse de bacilii Gram negativ (*Ps. aeruginosa, Acinetobacter), S. aureus* şi fungi (*Candida albicans*).

În ultimii ani, în producerea INGC s-a remarcat intervenţia unor agenţi microbieni relativ recent implicaţi în această patologie, cum ar fi: *Legionella pneumophila*, flavivirusuri, *Streptococcus agalactiae* grup B.

7. *Infecţii nosocomiale la personalul medico-sanitar.* Riscul contaminării personalului medical în timpul activităţii profesionale este dependent de factori variaţi reprezentaţi de: natura şi durata contactului cu sursa potenţială, contagiozitatea agentului patogen şi rezistenţa sa în mediu, măsurile de prevenţie adoptate şi prevalenţa infecţiei respective în populaţia generală şi cea asistată (37). Incidenţa accidentelor prin expunerea la produsele biologice este estimată la 30/100 asistente/an, iar contaminarea cea mai frecventă se produce prin înţeparea cu instrumentarul contaminat (63). Agenţii patogeni care sunt cauza unor IN la personalul medico-sanitar sunt HIV, virusurile, hepatitele virale, herpesvirusurile, Parvovirus B19. Cei mai expuşi sunt: personalul sanitar mediu, chirurgii, stomatologii, medicii de laborator (Tabelul X) (40, 63).

Riscul de transmitere a VHB este crescut în cazul persoanelor nevaccinate, iar în cazul VHC se consideră că frecvenţa acestuia este mai mare la personalul medico-sanitar decât la populaţia generală, ceea ce-i conferă particularitatea de boală ocupaţională, în contextul absenţei unor măsuri prevenţionale eficiente şi a vaccinoprevenţiei (6). Transmiterea HIV a fost demonstrată în condiţiile asistenţei medicale în ambele sensuri, pacient-personal şi viceversa. Factorii care permit contaminarea ocupaţională sunt: expunerea la produsele biologice ale purtătorilor de HIV sau ale bolnavilor cu SIDA, lipsa tratamentului cu antiretrovirale, microinoculare cu o cantitate semnificativă de produs contaminant, contact prelungit, absenţa unei conduite de urgenţă aplicată cât mai precoce de la producerea accidentului (43).

Prevenţia

Schimbările importante ale ecosistemului uman au determinat o nouă configuraţie epidemiologică şi clinică a IN. În 1978, în SUA, a fost elaborat primul program de combatere a IN de către Joint Commission on Acreditation of Hospitals. Ulterior, au fost realizate programe similare în majoritatea ţărilor lumii, cu obligativitatea aplicării lor la nivelul spitalelor, serviciilor şi unităţilor de ambulatoriu. Reflectând importanţa prevenţiei acestor infecţii, s-au creat departamente pentru controlul IN, care în SUA sunt coordonate de CDC, Atlanta (55).

Prevenţia prin măsuri generale. În 1992, OMS a elaborat un *Ghid pentru prevenţia şi controlul IN*, menţionându-se că reducerea riscului acestor infecţii în diferite categorii de unităţi medico-sanitare se poate realiza prin: igienizarea cotidiană, decontaminarea generală cât mai frecventă, decontaminarea mâinilor prin spălare cu apă şi săpun, ori de câte ori acestea prezintă riscul de a fi contaminate; manevre şi manopere aseptice pentru explorări şi terapie; pregătirea pre- şi postoperatorie care să înlăture riscul intervenţiei unor agenţi patogeni sau condiţionat patogeni; protecţie optimă la recoltarea, conservarea, transportul şi investigarea produselor patologice, măsuri diferenţiate pentru fiecare unitate şi loc de muncă, pentru educarea bolnavilor şi instruirea personalului de toate categoriile. Un loc particular îl ocupă, în prevenţia IN, protecţia bolnavilor din grupurile cu risc crescut a căror supraveghere

„antiinfecţioasă" trebuie realizată cel puţin bisăptămânal. Prevenţia IN trebuie privită ca o acţiune cu caracter permanent şi cu orientare multidirecţională, care începe cu proiectarea şi avizarea construcţiei pentru ca aceasta să asigure circuitele necesare, să dispună de instalaţii tehnico-sanitare corespunzătoare şi spaţii necesare activităţilor în funcţie de profilul unităţii medico-sanitare (28). În timpul funcţionării se vor asigura: exploatarea igienico-sanitară a spaţiilor şi instalaţiilor, creându-se condiţii pentru mişcarea personalului şi a materialelor, pe verticală şi pe orizontală, fără pericol de intercontaminare; protecţia antiinfecţioasă a tuturor prestaţiilor, cu izolarea bolnavilor, suspecţilor, purtătorilor de agenţi patogeni etc.; spaţii speciale pentru îngrijirea pacienţilor din grupurile cu risc crescut; asigurarea necesarului şi folosirea corectă a echipamentelor de protecţie; colectarea şi îndepărtarea fără riscuri a reziduurilor; controlul zilnic al igienizării bolnavilor, personalului şi mediului ambiental; instalarea unui număr suficient de sisteme de spălare a mâinilor cu apă şi săpun; triaj antiinfecţios al bolnavilor la internare şi în timpul spitalizării; evaluarea zilnică a stării de sănătate a personalului; evitarea supraaglomerării, inclusiv cu vizitatori; evitarea folosirii excesive a antibioticelor; evitarea contaminării produselor medicamentoase şi a decontaminanţilor; analiza periodică a situaţiei bolnavilor care devin febrili după diferite prestaţii chirurgicale şi medicale; evaluarea consumului de antibiotice pentru administrări înainte sau după efectuarea unor intervenţii invazive, la pacienţii internaţi fără stări infecţioase, cu manifestări locale şi/sau generale; organizarea periodică a decontaminării, dezinsecţiei şi deratizării; formolizarea bianuală a spaţiilor de spital şi ambulatoriu; individualizarea, pentru fiecare pacient, a instrumentarului; stabilirea unor norme de prevenţie a IN particulare diferitelor locuri de muncă medico-sanitare; individualizarea responsabilităţilor privind prevenţia IN, pe unităţi, secţii, saloane, sală de operaţie, laboratoare etc.; organizarea evidenţei zilnice a cazurilor şi a suspiciunilor de IN, urmată de analiza cauzelor, stabilirea măsurilor suplimentare de prevenţie şi combatere; raportarea situaţiei organelor sanitare de specialitate. La toate acestea se vor mai adăuga: investigaţiile periodice de laborator pentru cunoaşterea naturii agenţilor microbieni care circulă în mediul ambiental, la bolnavi şi personalul medico-sanitar; controlul zilnic al operaţiunilor de sterilizare şi instruirea personalului asupra riscurilor contaminării instrumentarului prin manipulări incorecte; supravegherea calităţii aerului, apei şi alimentelor; asigurarea protecţiei persoanelor, spaţiilor şi obiectelor cu ocazia manipulării produselor patologice; cunoaşterea situaţiei epidemiologice din populaţia generală şi corelarea măsurilor prevenţionale în raport cu aceasta. De asemenea, se vor realiza anchete epidemiologice retrospective asupra tuturor pacienţilor şi stabilirea de relaţii cu aceştia pentru obţinerea de informaţii privind eventualele IN care se pot manifesta după externare (HVB, HVC, HPT, HIV/SIDA etc.).

După forma clinică şi localizarea IN, se vor adopta *măsuri generale* care să limiteze consecinţele sau chiar decesul (18); astfel, se recomandă: limitarea indicaţiilor pentru cateterizare urinară; respectarea regulilor generale de igienă; aplicarea sondei în condiţii de asepsie; sistem închis de drenaj şi menţinerea acestuia; reguli de întreţinere a sondei; examen clinic periodic (febră, secreţie purulentă, inflamaţia meatului); consum crescut de lichide şi schimbarea sistemului de cateterizare în caz de infecţie urinară, distrugere, obstruare etc. (30).

Prevenirea infecţiilor nosocomiale la nivelul aparatului respirator (INP) implică adoptarea măsurilor diferenţiate după specificul serviciului în care sunt îngrijiţi bolnavii şi după preponderenţa factorilor de risc endogeni şi exogeni (4). În cazul *serviciilor pentru pacienţii cu risc exogen*, se vor asigura: spălarea mâinilor după fiecare contact cu pacientul; purtarea de mănuşi după îngrijirea pacienţilor asistaţi respirator; utilizarea sistemului de umidificare cu apă sterilă (oxigenoterapie, aerosoli, umidificare); sterilizarea circuitelor de ventilaţie după utilizare la fiecare bolnav. În *serviciile pentru pacienţii cu risc endogen*, se vor evita inhalarea de secreţii gastrice prin aşezarea bolnavului în poziţia semi-şezândă (refluxul gastro-esofagian) şi sedarea profundă (staza gastrică); se va utiliza sonda gastrică de calibru redus şi se va preveni ulcerul gastric (pH acid). Pentru *prevenirea inhalării secreţiilor orofaringiene*, se vor practica decontaminarea orofaringiană înainte de intubaţie şi umectarea cu antiseptice: ser fiziologic al orofaringelui, narinelor, aspirare. *Prevenirea colonizării căilor aeriene inferioare* se va realiza prin păstrarea reflexului de tuse, prin evitarea unei sedări energice, aspirarea bronşică la ancombraţi, respectarea asepsiei şi schimbarea canulei de traheotomie, respectarea asepsiei. Prin *măsurile generale* se vor urmări modul de alimentaţie enterală şi folosirea de antibioterapice cu spectru restrâns pentru evitarea instalării rezistenţei bacteriene. *Serviciile de chirurgie* vor include în preocupările prevenţionale practicarea, în etapa preoperatorie, a Kinesiterapiei la cei cu BPOC, şi postoperatoriu, pentru evitarea ancombrării sau pentru mobilizare.

După *evaluarea scorului de risc* pentru prevenţia IN postoperator se vor aplica măsuri diferenţiat – *în etapa preoperatorie*: scăderea duratei (explorare în ambulatoriu); depistarea şi tratarea infecţiilor preexistente şi pregătirea tegumentelor; *în blocul operator* pentru pacient: decontaminarea zonei de tegument cu antiseptice, iar pentru operator, decontaminarea mâinilor; în sala de intervenţie se vor întreţine corect prevederile din fişa tehnică şi se va verifica nivelul contaminării aerului şi situaţia circuitelor. Antibioprevenţia se va aplica restrictiv, diferenţiat după tipul de intervenţie (curată, curată contaminată, contaminată, intens contaminată). În faza *postoperatorie* se va urmări asepsia drenurilor şi a pansamentelor.

Prevenţia generală în IN de cateter urmăreşte limitarea riscurilor prin măsurile particulare aplicării *cateterului periferic*: protocol stabilit cu timpi de funcţionare şi pauze; preferabil material metalic/teflon; asepsie riguroasă în perioada de pauză; pansament oclusiv steril; schimbarea abordului venos la fiecare 72 de ore. În cazul utilizării *cateterului venos central* se vor urmări: limitarea indicaţiilor; elaborarea unui protocol stabilit cu timpi de funcţionare şi pauze; perioadă de pauză programată de către un operator experimentat; asepsia timpilor operatori; de preferat abord subclavicular faţă de cel jugular; decontaminarea cu polividone – iodat 10% sau clorhexidină 2%; fixarea eficientă a cateterului; pansament oclusiv; preparate aseptice de perfuzie; schimbarea totală a tubulaturii de perfuzie la fiecare 48-72 h în caz de alimentaţie parenterală.

Tabelul XI
Priorităţi în supravegherea epidemiologică a infecţiilor nosocomiale după tipul infecţiei şi al serviciului medical

A. După tipul infecţiei			
Tipul infecţiei nosocomiale	**Prioritate**	**Locul culegerii datelor**	**Informaţii minime**
Infecţie post-operatorie (IPO)	chirurgie septică, toate chirurgiile	registre medicale din serviciul respectiv	vârsta, sex, tip intervenţie, chirurg principal, nivelul de contaminare, tip IPO
Bacteriemie	pacienţii cateterizaţi (i.v., i.a.), toţi pacienţii	registre din laboratoare/ serviciu	germeni, simptome, vârsta, sexul, tip de cateter, poarta de intrare, nr. pacienţi cateterizaţi, durata cateterizării
Pneumonii	pacienţii asistaţi ventilator, toţi pacienţii	registre din servicii şi laboratoare	semne radiologice, rezultate bacteriologice, simptome, ventilaţie, nr. pacienţi ventilaţi, durata ventilaţiei
Infecţii urinare	eşantion de pacienţi sondaţi vezical; toţi pacienţii din ATI	registre din servicii şi laboratoare	germeni/ml, simptome, vârsta, sexul, tip de sondaj, nr. pacienţi sondaţi, durata sondajului

B. După tipul serviciului medical	
Tipul serviciului medical	**Supraveghere epidemiologică**
reanimare – terapie intensivă	toate infecţiile
hematologie – oncologie	septicemii, pneumopatii
chirurgie	infecţii de plajă operatorie
neonatologie	infecţii digestive, respiratorii, septicemii

Acţiunile de prevenţie sunt coordonate printr-o *supraveghere epidemiologică sistematică*, care are ca scop culegerea, analiza, interpretarea datelor esenţiale pentru organizarea, aplicarea şi evaluarea programelor de sănătate în controlul IN (65). Obiectivele supravegherii epidemiologice (SE) constau în utilizarea datelor pentru prevenţia şi combaterea IN, măsurarea nivelului de risc infecţios în diferite servicii de profil medico-sanitar, orientarea şi evaluarea politicii prevenţionale prin Comitetele special constituite (CIN) şi motivarea acţiunilor pentru sănătate. Metodologia SE urmăreşte organizarea anchetelor epidemiologice de prevalenţă şi de incidenţă care, la rândul lor, au anumite caracteristici. *Anchetele epidemiologice de prevalenţă* vor avea ca obiective evaluarea răspândirii IN la bolnavii spitalizaţi, la un moment dat, într-o unitate spitalicească. Metodele folosite vor fi cele specifice *anchetelor de tip transversal*, prin înregistrarea, o singură dată, a situaţiei fiecărui pacient. Se va calcula indicatorul de prevalenţă şi al eficienţei măsurilor prin stabilirea raportului cost-eficienţă optimă, sensibilizarea şi motivarea personalului, aprecierea şi descrierea fenomenului, perfecţionarea metodelor în evaluarea epidemiologică şi a condiţiilor de igienă. Limitele acestei metode de evaluare constau în precizia limitată, absenţa detectării unor episoade epidemice şi a studierii factorilor de risc. *Anchetele epidemiologice de incidenţă* au ca obiective evaluarea stării pacienţilor într-un anumit sector medical, pe perioada unui interval mare de timp prin înregistrarea cazurilor noi de IN, în momentul şi după spitalizarea acestora. Metodele utilizate sunt cele ale *anchetelor orizontale*, prin aprecierea incidenţei IN în servicii cu frecvenţă crescută a acestei patologii şi calcularea nivelului de risc a unor factori (Tabelul XI).

În cadrul acţiunilor de SEa IN se vor utiliza, în funcţie de situaţie, indicatori privind *nivelul de prevalenţă*, *nivelul de incidenţă*, *rata incidenţei*, *incidenţa cumulată* şi *incidenţa instantanee*.

Supravegherea prescrierii de antibiotice este o acţiune obligatorie pentru reducerea riscului de apariţie a rezistenţei şi, totodată, poate fi un reper indirect al surprinderii momentului declanşării unor manifestări de tip epidemic (67). Totodată, aceste acţiuni colaborative de SE, efectuate de epidemiolog, microbiolog şi clinician, au ca scop adoptarea unor măsuri terapeutice individuale, definirea unui protocol de antibiotico-prevenţie sau terapie, diferenţierea particularităţilor tulpinilor microbiene de spital şi cele comunitare, evidenţierea emergenţei unor agenţi patogeni care pot induce IN (43, 68).

Prevenţia specială constă în aplicarea protocoalelor stabilite pentru utilizarea antibioticelor şi antiviralelor atât la pacienţii spitalizaţi la care se apreciază un risc potenţial de IN prin manoperele şi manevrele specifice actului medical, cât şi la personalul expus riscului profesional de contaminare (39). În serviciile de chirurgie, administrarea prevenţională a antibioticelor se realizează în funcţie de tipul septic sau aseptic al procedurii, cum ar fi intervenţiile aseptice cu inserţie de material protetic sau dispozitive aseptice contaminate, contaminate şi septice în care se iniţiază tratament antibiotic anticipat (1). Antibioticoprevenţia este acceptată în cazul pacienţilor din alte servicii decât cele de chirurgie, în contextul riscului de inducere a unor IN la bolnavii cu apărare imună compromisă, cu endocardită, reumatism articular acut, infecţii recidivante ale tractului urinar, la nivelul sistemului nervos central (meningite la traumatizaţi), erizipel recurenţial, de infestare cu *Pneumocystis carinii* (HIV/SIDA), infecţie cu *Mycobacterium tuberculosis* ş.a. Prevenţia infecţiei HIV cu antiretrovirale

Tabelul XII

Recomandări pentru chimioprevenţia antiretrovirală după contaminările accidentale cu sânge HIV+ (după *MMWR*, 1997 – 66)

Tipul contaminării	Produsul biologic	Prevenţia antiretrovirală	Schema prevenţională
Percutan	*Sânge:*		
	– risc foarte crescut	recomandată	AZT+3TC+IDV
	– risc crescut	recomandată	AZT+3TC±IDV
	– risc moderat	propusă	AZT+3TC
	lichide biologice care conţin sânge sau sunt potenţial contaminante sau ţesuturi	propusă	AZT+3TC
	alte lichide biologice	absentă	
Mucoase sau tegumente cu risc crescut	*Sânge*		AZT+3TC±IDV
	lichide biologice care conţin sânge sau sunt potenţial contaminante sau ţesuturi	propusă	AZT ± 3TC
		propusă	
	alte lichide biologice	absentă	

Tabelul XIII

Vaccinurile recomandate la persoanele cu risc pentru infecţii nosocomiale (după W.A. Orenstein, 2000 – 35)

Vaccinul anti- ...	Personal medical	Pacienţi cu status imunitar deficitar	Bolnavi cronici
Tuberculoză (BCG)	S	–	–
Difterie	R**	R**	R**
H. influenzae b	–	S	–
Hepatită virală B	R	–	–
Gripă	R	R	R
Pneumococ	–	R	R
Rubeolă	R*	–	–
Tetanos	R**	R**	R**
Varicelă	R	C	R

S = selectiv, numai în situaţii speciale de risc; R = recomandat; R*= recomandat numai persoanelor de sex feminin neimunizate natural sau prin vaccinare anterioară în copilărie; C = contraindicat; R** = revaccinare la fiecare 10 ani.

este recomandată în post-expunere la un interval scurt de la contaminare (4-48 h) (Tabelul XII) (52, 66). După riscul contaminării, se pot utiliza, la anumite categorii de bolnavi, antivirale de tipul acyclovir, gauciclovir, amantadin antifungică cu nistatin, imidazol, amphotericina B, fluconazol, clotrimazol, anti-*Pneumocystis* cu trimetoprim-sulfamethoxazol, dapsone, atovaquone şi aerosoli cu pentamidin (70). În anumite circumstanţe epidemiologice se pot utiliza Ig standard (gamaglobulinele).

Prevenţia specifică implică protecţia artificial activă sau pasivă a bolnavilor şi a personalului medico-sanitar care alcătuiesc grupuri speciale cu risc epidemiologic pentru contaminarea cu diverşi agenţi patogeni (69, 71). Intervenţia este recomandată în pre-expunere, la un interval de timp corespunzător pentru instalarea protecţiei specifice. În post-expunere, aplicarea vaccinurilor şi imunoglobulinelor specifice (dacă sunt disponibile) se va efectua în urgenţă, la intervalul cât mai scurt de la contaminare, fiind urmate de revaccinări repetate pentru reducerea la minimum a riscului (27, 64). La pacienţii din anumite categorii (hemodializaţi, recipienţi de transplant, hemofilici, politransfuzaţi, infectaţi HIV sau bolnavi de SIDA, cu imunodeficienţe de alte cauze), vaccinările vor fi efectuate conform indicaţiilor programului extins de imunizare şi numai în circumstanţe epidemiologice particulare (epidemii comunitare sau de spital), fiind posibil a se recomanda şi alte preparate imunizante.

Recomandările anumitor vaccinuri, doza şi intervalul dintre revaccinări vor fi adaptate la condiţiile acestor categorii de persoane, preferându-se administrarea vaccinurilor cu antigene omorâte, cu potenţial reactogen limitat (Tabelul XIII) (27, 35).

În post-expunere, reducerea riscului de contaminare cu virusul hepatitei virale B urmăreşte administrarea atât a vaccinului anti-VHB, cât şi a imunoglobulinelor specifice anti-VHB după gradul de contagiozitate al sursei (Tabelul XIV) (32, 53).

Imunoglobulinele hiperimune utilizate la persoanele cu grefă pot diminua gravitatea IN cu CMV sau cu alţi agenţi patogeni (31, 33). Studiile clinice demonstrează că imunoglobulinele cu administrare intravenoasă pot avea atât un rol anti-microbian (diminuarea inclusiv a riscului de septicemie cu bacili Gram negativ), cât şi un rol imuno-modulator (diminuarea riscului de rejet a grefonului).

Tabelul XIV
Prevenția post-expunere în circumstanțele riscului de contaminare nosocomială cu virusul hepatitei virale B
(după D.J. Weber *et al.* – 53)

Persoana expusă	Sursa AgHBs+	Sursa AgHBs-	Sursa netestată
Nevaccinată	IgHB+VHB	vacc. VHB	vacc. VHB
Vaccinată			
– imunizat	–	–	–
– incert imunizat	IgHB+revaccinare	–	dacă sursa cu risc maxim este cunoscută, se vor administra IgHB+revaccinare.
– necunoscut	Teste serologice – titru crescut = nu se va efectua prevenția – titru scăzut = IgHB+ revaccinare	–	Teste serologice: – titru crescut = nu se va efectua prevenția – titru scăzut: IgHB+revaccinare

IgHB = imunoglobuline specifice anti-VHB= 0,06 ml/kg.

Bibliografie

1. Angelescu M.: Practica antibioticoterapiei. Indicații terapeutice și profilactice. În: *Terapia cu antibiotice*; sub red.: M. Angelescu, Ed. Medicală, București, 1998, 192-204.
2. Ashkenazi S., Leibovici L., Samra Z. *et al.*: Risk factors for mortality due to bacteriemia and fungemia in childhood; *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 949-951.
3. Beck-Sague C.M., Sinkowitz R.L., Chinn R.Y. *et al.*: Risk factors for ventilator-associated pneumonia in surgical intensive care unit patients; *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 1996, 17, 374-380.
4. Bergogne-Berezin E.: Treatment and prevention of nosocomial pneumonia; *Chest.*, 1995, 108, 2 suppl., 25S.
5. Bocșan I.S.: *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*; Ed. Med. Univ. „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 1999, 350-393.
6. Bolyard E.A., Tablan O.C., Williams W.E. *et al.*: Guideline for infection control in health and personnel, 1998; *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 1998, 19, 407-463.
7. Bross P.A.: Nosocomial infectious and hospital deaths; *Am. J. Med.*, 1993, 75, 658-661.
8. Buiuc D.: Particularități ale relației microb-gazdă în mediul de spital. Colonizarea de spital și infecția nosocomială; *Rev. Med. Chir.*, Iași, 1981, 1, 185-188.
9. Carlet J.: Infections nosocomiales. Quels enjeux pour l'an 2000?; *Communication Partenaires Santé*, nr. special, 1995.
10. Căruntu Fl.: Infecții nosocomiale în pediatrie – problemă de mare actualitate; *Pediatria*, București, 1976, 1, 29-33.
11. Craven D.E., Steger K.A.: Hospital-aquired pneumonia: Perspectives for the health care epidemiologist; *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 1997, 18, 783-790.
12. De Pauw B.E., Donnelly J.P.: Infections in the immunocompromised host: general principles. În: *Principles and practice of infectious disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 3079-3090.
13. Deac L.: *Infecțiile nosocomiale*; Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1997.
14. Dimitriu Șt., Teodorovici Gr.: Infecțiile nosocomiale. În: *Boli infecțioase și epidemiologie*, Litografia UMF Iași, 1986, 553-556.
15. Duca M.: Infecții virale mai importante potențial nosocomiale; *Rev. Med. Chir.*, Iași, 1981, 176-184.
16. Duca E.: Factori de risc în infecția nosocomială; *Rev. Med. Chir.*, Iași, 1981, 1, 188-200.
17. Eisenstein B.I.: New opportunistic infections – more opportunities; *New Engl. J. Med.*, 1990, 323, 23, 1625-1627.
18. Edwards J.E., Bodey G.P. Bowden R.A. *et al.*: International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidat infections; *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25, 43-59.
19. Esteban J.I., Gomez J., Martell M. *et al.*: Transmission of hepatitis C by a cardiac surgeon; *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 555-560.
20. Febere N., Silva V., Medeiros E.A.: Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization; *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37, 1584-1586.
21. Gastmeier P.: Nosocomial urinary tract infections: many unresolved questions; *Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2001, 7, 521-522.
22. Gardner P., Klimek J.J.: Infections acquises en milieu hospitalier. În: *Principes de médecine interne*; ediția a V-a, J.D. Wilson, E. Braunwald (coord.), Médecine-Sciences, Flammarion, 1992, 468-471.
23. Goodnough L., Brecher M.E., Kauter M.H. *et al.*: Blood transfusion; *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 438-447.
24. Haley R.W., Culver D.H., White J.W. *et al.*: The nationwide infection rate. A new need for vital statistics; *Am. J. Epidemiol.*, 1985, 121, 159-167.

25. Ivan A., Zvorişteanu V.: Epidemiologia infecţiilor intraspitaliceşti. În: *Pediatrie preventivă*; sub red.: N.N. Trifan, Ed. Medicală, Bucureşti, 1982, 447-455.
26. Ivan A.: Infecţii nosocomiale: trecut, prezent şi viitor; *Rev. Microbiol. Virusol. Epidemiol. Parazitol.*, 1994, 39, 3-4, 161-167.
27. Ivan A., Azoicăi D.: *Vaccinologie*; Ed. Polirom, Iaşi, 1995.
28. Ivan A., Azoicăi D.: Infecţiile nosocomiale. În: *Epidemiologia generală şi specială*; Ed. Polirom, Iaşi, 1996, 93-96.
29. Jongerius J.M., Wester M., Cyupers H.T. *et al.*: New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays; *Transfusion*, 1998, 38, 56-59.
30. Kuniu C.M.: *Detection, prevention and management of urinary tract infections*; ediţia a V-a, Baltimore, Williams and Wilkins (coord.), 1997, 226-278.
31. Levy J.A.: Three new human herpesviruses (HHV 6, 7 and 8); *Lancet*, 1997, 349, 558-563.
32. Mahoney F.J., Stewart K., Hu H. *et al.*: Progress towards the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States; *Arch. Intern. Med.*, 1997, 157, 2601-2605.
33. Mihalache D., Azoicăi D.: *Herpesvirusuri*; Ed. Cantes, Iaşi, 2000.
34. Naoumov N.V., Petrova E.P., Thomas M.G. *et al.*: Presence of a new by described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease; *Lancet*, 1998, 352, 195-197.
35. Orenstein W.A., Wharton M., Bart K.: Immunization. În: *Vaccines*, ediţia a III-a, S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, W.D. Saunders (coord.), 1999, 3207-3238.
36. Parneix P., Malvy D.: Les infections nosocomiales; *Méd. Mal. Infect.*, 1997, 27, 18-22.
37. Perez-Trallero E., Cella G., Saenz J.R.: Occupational transmission of HV; *Lancet*, 1994, 344-548.
38. Pilly E.: *Maladies infectieuses*; APPIT, ed. E. Pilly (coord.), Montmorency, 2M2 Ed, 1999.
39. Pizzo P.A.: Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. În: *Principles and practice of infectious disease*, Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, 2000, 3102-3126.
40. Prod'hom G., Francioli P.: Personnel hospitalier: risques infectieux professionnels; *Méd. Hyg.*, 1991, 49, 2785-2792.
41. Siegman-Igra J., Anglim A.M., Shapiro D.E. *et al.*: Diagnosis of vascular catheter – related bloodstream infection. A meta-analysis; *J. Clin. Microbiol.*, 1997, 35, 928-936.
42. Soifer N.E., Borzak S., Edlin B.P. *et al.*: Prevention of peripheral venous catheter complications with an intravenous therapy team. A randomized controlled trial; *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158, 473-477.
43. Şuteu O.: Infecţiile nosocomiale. În: *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*; sub red.: Bocşan I.S., Ed. Medicală, Univ. „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 1999, 350-384.
44. Teodorovici Gr., Ivan A.: Locul infecţiilor nosocomiale în patologia actuală. În: *Orientări în epidemiologia contemporană*; Ed. Junimea, Iaşi, 1981, 61-106.
45. Teodorovici Gr., Oană C., Niculescu Th. *et al.*: Episod epidemic nosocomial de boală respiratorie acută cu virus paragripal tip 3; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1984, 3, 499-453.
46. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M.: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the EPIC study; *JAMA*, 1995, 274, 639-641.
47. Zaidi M., Wenzel R.P.: Desinfection, sterilization and control of hospital water. În: *Principles and practice of infectious disease*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., ediţia a V-a, 2000, 2995-3005.
48. Zanetti G., Glauser M.P.: Immunothérapie dans les maladies infectieuses. În: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Paris, 1993, 1-8.
49. Zaleznik D.E.: Hospital-acquired and intravascular device – related infections. În: *Principles of internal medicine*; ediţia a XV-a, E. Braunwald (coord.), 2001, 857-867.
50. Warren J.W.: Catheter associated urinary tract infections; *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 1997, 11, 609-622.
51. Williams A.E., Thomson R.A., Schreiber G.B. *et al.*: Estimates of infectious disease risk factors in US blood donors; *JAMA*, 1997, 277, 967-972.
52. Weber D.J., Hoffmann K.K., Rutala W.A.: Management of health care woker infected with HIV: lessons from nosocomial-transmission of hepatitis B virus; *Inf. Control. Hosp. Epidem.*, 1991, 12, 625-630.
53. Weber D.J., Weigle K., Rutala W.A.: Vaccines for healthcare workers. În: *Vaccines*; S.A. Plotkin, W.A. Orenstein (coord.), ediţia a III-a, W.B. Saunders comp., 1999, 1107-1130.
54. Weinstein R.A.: Nosocomial infection update; *Emerg. Infect. Dis.*, 1998, 416, 4-20.
55. Weinstein R.A.: Infection control in the hospital. În: *Principles of internal medicine*, ediţia a XV-a, E. Braunwald (coord.), 2001, 853-856.
56. Wenzel R.P.: *Prevention and control of nosocomial infections*; ediţia a II-a, Ed. Williams, Wilkins, 1993.
57. *** Consfătuirea Supravegherea epidemiologică a infecţiilor nosocomiale, Iaşi, 27 septembrie 1980; *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1981, 1, 165-238.
58. *** Nosocomial infection and pseudoinfection from contaminated endoscopes and bronchoscopes – United States; *Canada Dis. Weekly Rep.*, 1991, 49, 271-273.
59. *** CDC. Public health focus: Surveillance prevention and control of nosocomial infections; *MMWR*, 1992, 41, 783-787.
60. *** NIH Consensus Conference. Infectious disease testing for blood transfusions; *JAMA*, 1995, 274, 1374-1379.
61. *** *Education programme for infection control. Basic concepts and trening*; International Federation of Infection Control, 1995.
62. *** Infections nosocomiales; *Lettre Infect.*, 1995, X, 19-20, 703-753.
63. *** Infection et situation à risque. În: *Maladies infectieuses*; APPIT, ediţia a V-a, 2M2 Montomorency, 1997, 148-169.

64. *** CDC: Immunization of health-care workers. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Committee (HICPAC); *MMWR*, 1997, 46 (RR-18), 1-42.
65. *** CDC – NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance report; *Am. J. Infect. Control*, 1997, 25, 477-485.
66. *** CDC. *HIV/SIDA surveillance report*, 1997, 9, 2, 10.
67. *** Resistance to antimicrobial agents; *Weekly. Epidem. Rec., WHO*, 1997, 72, 333-337.
68. *** *Maladies infectieuses. Attitudes pratiques, diagnostiques et thérapeutiques*, Hôpital Erasme, ediţia a IV-a, 1998.
69. *** VIII-es Journées de prévention des infections nosocomiales; *Lettre Infect.*, 1998, XIII, 1, 46-80.
70. *** CDC. Public Health Service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommandation for post-exposure prophylaxis; *MMWR*, 1998, 47, 1-33.
71. *** *Vaccinations. Actualités et perspectives*; Ed. Inserm, 1999.

Boala diareică acută

Constantin Ciufecu

Date generale

Sindromul clinic al bolii diareice acute infecţioase (BDA) este determinat de un număr mare şi mereu în creştere de agenţi diareigeni, aşa cum au dovedit-o ultimele decenii. Sindromul interesează asistenţa medicală prin intensitatea şi gravitatea manifestărilor, preocupă epidemiologia prin prezenţa universală şi manifestări ale procesului epidemiologic sporadice, endemice, dar şi epidemice, şi, nu în ultimul rând, sănătatea publică, prin morbiditate, mortalitate, prezenţă ubicvitară şi costuri ridicate. BDA constituie una din cauzele majore de îmbolnăvire şi deces printre copii, mai ales în ţările în curs de dezvoltare. În ţările dezvoltate este mereu şi pretutindeni prezentă, de regulă cu manifestări benigne şi autolimitante, nu însă şi în rândul copiilor, al celor de până la 5 ani, în rândul bătrânilor şi al pacienţilor imunocompromişi. Sursele datelor de morbiditate şi mortalitate provin din rapoartele unităţilor sanitare, studii, supraveghere epidemiologică, precum şi din datele furnizate de laboratoarele de diagnostic microbiologic şi, deşi nu reflectă total realitatea, sunt suficiente pentru analiză.

Simptomul clinic principal este reprezentat de tulburarea de tranzit intestinal, însoţită de simptome care subliniază participarea în diverse grade a stomacului şi colonului. Se deosebesc astfel enterocolita determinată de inflamarea mucoasei intestinului subţire şi gros; gastroenterita manifestată prin greţuri, vome, diaree şi disconfort abdominal; dizenteria – sindromul dizenteric; inflamaţia tractului intestinal, de regulă o boală a intestinului gros, cu prezenţa sângelui şi puroiului în scaun, cu febră, dureri şi crampe abdominale, precum şi diareea, eliminarea anormală, caracterizată prin scaune frecvente, apoase, fără modificări histopatologice la nivelul mucoasei, fără leucocite în scaun, cu fenomene clinice însă, determinate, în cazurile medii şi grave, de deshidratare şi pierderea de electroliţi.

Definiţia diareei este absolut necesară pentru un diagnostic, o înregistrare şi o raportare corectă a cazurilor; un caz este etichetat diaree dacă pacientul are minimum 3 scaune în 24 ore, dacă sporeşte conţinutul de apă al scaunului, consistenţa modificându-se de la aspectul format la semiconsistent şi apos, cantitatea depăşind la adult circa 250 g/24 ore. *Incidenţa maximă* a BDA se înregistrează la nivelul zonelor tropicale, subtropicale, corelată cu clima şi aşezarea geografică şi, mai ales, cu condiţiile deficitare de sanitaţie, nivel cultural, economic şi social (apa potabilă contaminată, îndepărtarea şi neutralizarea defectuoasă a reziduurilor lichide şi solide, utilizarea de alimente „nesigure" din punct de vedere microbiologic şi o alimentaţie dezechilibrată). Mortalitatea, în 1900, în New York, în rândul copiilor până la vârsta de 5 ani, se ridica la $5.603^0/_{0000}$, scăzând treptat pe măsura ameliorării condiţiilor de sanitaţie până la $60^0/_{0000}$, cât se înregistrează astăzi.

Agenţii etiologici ai BDA nu beneficiază, practic şi rutinier, de vaccinoprevenţie, ameliorarea indicatorilor datorându-se îmbunătăţirii condiţiilor socioeconomice şi de sanitaţie. Cu toată reducerea evidentă a morbidităţii şi mortalităţii prin BDA în ţările dezvoltate, diareea rămâne sindromul cel mai întâlnit în practica medicală generală, situat pe locul 3 ca frecvenţă. În alte studii este situat chiar pe locul 2, după infecţiile respiratorii. Incidenţa în ţările în curs de dezvoltare înregistrează 3-7 episoade diareice pe an, de fiecare copil, în primii doi ani de viaţă, şi 2-5 episoade până la 5 ani. În ţările dezvoltate, în primii 5 ani de viaţă, se întâlnesc 1-2,5 episoade, din care 0,1-0,4 se adresează medicului de familie şi numai 0,001-0,003 necesită spitalizare. În SUA, numărul cazurilor de diaree, la copii 0-5 ani, se ridică la aproximativ 20 de milioane, cu 2,5 milioane consultaţii, 220.000 spitalizări, cu zeci de decese şi cu costuri de peste 352 milioane dolari anual. În România, morbiditatea prin BDA, după 1990, a înregistrat constant cifre între 413 şi 420 cazuri $^0/_{0000}$, cu $500^0/_{0000}$ în 1994 şi cifre sub $400^0/_{0000}$ în anii următori. În 1997 şi 1998, de exemplu, incidenţa s-a situat la aproximativ 340 cazuri $^0/_{0000}$. Între 1993 şi 1998, numărul absolut raportat al cazurilor s-a ridicat la 527.977 (58,1% în zonele urbane).

BDA este raportabilă lunar, subraportată însă datorită manifestărilor clinice blânde şi autolimitante în funcţie de vârstă şi etiologie, cazuri care nu apelează la

serviciile medicale. Datele furnizate de laboratoarele de diagnostic microbiologic reflectă circulaţia agenţilor etiologici, bacterieni de regulă, ţinând cont de faptul că în diagnosticul curent sunt investigate enterobacteriaceele, mai ales salmonelele şi patotipuri de *E. coli* (*E. coli enteropatogen*, *enteroinvaziv*, *enterohemoragic*). Faptul că nu toate diareile sunt investigate bacteriologic, înregistrarea şi raportarea lor făcându-se numai pe baza diagnosticului clinic (frecvent în practica de medicină generală), duce la necunoaşterea morbidităţii reale prin BDA, nefiind exclusă includerea în raportare şi a diareilor neinfecţioase, mai ales la cazurile pediatrice. Morbiditatea prin BDA exclude cazurile de toxiinfecţie alimentară, ca şi cele de origine neinfecţioasă (bacteriozele instalate după administrarea unor agenţi etiotropi cu acţiune largă). Fiziopatologic, diareea se explică prin malabsorbţie (eficienţa absorbţiei fiziologice normale se ridică la 99%); hiperpermeabilizare a epiteliului intestinal prin inflamaţie, obstrucţie; secreţie activă de anioni prin activarea AMP-ului ciclic; creşterea motilităţii intestinale (inflamaţie); înlocuirea epiteliului absorbtiv de la nivelul criptelor cu epiteliu de tip secretor (în viroze).

Agenţi etiologici

Agenţii bacterieni implicaţi BDA sunt capabili să pătrundă prin epiteliu (*Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni/coli*, *E. coli enteroinvaziv*) şi pot determina inflamaţie (citotoxine), sindrom dizenteric cu sânge, leucocite şi puroi în scaun (*E. coli enterohemoragic*, *Entomoeba histolytica*, *Campylobacter jejuni/coli*) sau unii care produc diaree neinflamatorie, acţionând prin enterotoxină, la nivelul intestinului subţire proximal (*E. coli enterotoxigenic*, *E. coli enteropatogenic*, salmonelele nesistemice, vibrionii helorici). Toxinele bacteriene care determină diaree sunt reprezentate de citotoxine, care induc diaree cu sânge, inhibă sinteza proteinelor şi omoară enterocitul, şi de enterotoxine (diareea apoasă, secreţie masivă de lichid în lumenul intestinal). Aşa acţionează: *Clostridium dificile* (entero şi citotoxine); *Cl. perfrigens* (enterotoxină); *Cl. botulinum* (toxină termolabilă); *B. cereus* (toxina emetizantă şi diareigenă); *Stafilococcusul aureus* (enterotoxina termostabilă); *V. cholerae* (enterotoxina termolabilă); *E. coli* (enterotoxina termolabilă, enterotoxina Shiga-like, citotoxine şi enterotoxine); *Salmonella* (enterotoxină cholera-like şi citotoxină); *Campylobacter* (enterotoxină cholera-like şi citotoxină); *Yersinia enterocolitica* (enterotoxină termostabilă); *Plesiomonas shigeliodes* (enterotoxina termostabilă); *Aeromonas* (enterotoxină şi citotoxină); *Vibrio parahemolyticus* (enterotoxină cholera-like şi citotoxină). Rareori se poate izola şi singura specie a genului *Edwardsiella*, *Edworsiella tarda*, care determină o boală diareică benignă.

Agenţii cauzali virali ai BDA sunt reprezentaţi de: astrovirusuri şi calicivirusuri, implicate în focare epidemice la adulţi şi copii, în spitale şi colectivităţi; adenovirusurile enterice, în infecţii nosocomiale la copii şi la pacienţii imunocompromişi; rotavirusul A, în diareile copiilor; rotavirusul B (epidemii la adulţi); rotavirusul C (epidemii, cazuri sporadice); virusul Norwalk (gastroenterite la adulţi) şi virusul Norwalk-like (adulţi, şcolari).

Protozoarele diareigene alcătuiesc un grup format din: *Entomoeba histolytica*; *Lamblia intestinalis*; *Balantidium coli*; *Isospora belli hominis* şi *Cryptosporidium* spp.

Semne clinice de recunoaştere

Perioada de *incubaţie* variază în funcţie de caracteristicile agentului etiologic. Iată câteva exemple: salmonele nesistemice, 6-48 ore; *Shigella*, 1-6 zile; *Campylobacter jejuni/coli*, 2-5 zile; *Yersinia enterocolitica*, 2-7 zile; stafilococii enterotoxigeni, 2-6 ore; *Clostridium perfringens*, 8-22 ore; *Clostridium dificile*, zile-săptămâni; *B. cereus*, ore; *Entamoeba histolytica*, 3-4 săptămâni; *Giardia intestinalis*, 1-3 săptămâni; *Cryptosporidium* spp., 1-3 săptămâni; virusuri diferite, 20-60 ore.

Diagnosticul microbiologic şi serologic. Bacteriile diareigene se diagnostichează utilizând prelevatele diferite (fecale, lichid diareic, vărsături, urină, sânge, alimente, apă contaminată), medii de transport şi conservare, metode şi tehnici obişnuite, cu observaţia că, în funcţie de germeni, se utilizează medii diferite, timpi de incubaţie diferiţi, metode etc. Diagnosticul presupune examenul microscopic pe preparat umed (*V. cholerae 0:1*) sau după colorare (*Cl. perfringens*, *B. cereus*), însămânţare prin îmbogăţire sau direct pe medii diferenţiale, neselective, selective (cu diferite grade de inhibiţie a florei asociate), medii politrope (*screening*-ul coloniilor suspecte), seruri destinate identificării serologice, fenotipaj, serotipaj, genotipaj, rezistotipaj, diagnostic serologic, profilul plasmidic, analiza ADN-ului plasmidic şi cromosomal cu ajutorul endonucleazelor de restricţie, sonde ADN, detecţie a genelor de virulenţă etc. Există în uz, în afara metodelor clasice, diverse sisteme comerciale de identificare semi-automate sau automatizate, teste imunoenzimatice, imunofluorescenţă şi detectarea toxinelor direct în prelevate. Obiectivele importante rămân identificarea izolatului, determinarea susceptibilităţii la acţiunea substanţelor cu acţiunea etiotropă, cunoaşterea sursei, eventual a căii de transmitere etc.

În cazul implicării virusurilor, se recomandă recoltarea materiilor fecale în faza acută, în primele 24 ore, câte 10-20 g, de la bolnavi şi martori de aceeaşi vârstă şi sex. Nu se congelează, se transportă la +4°C. Probele duble de sânge (diagnostic serologic) se recoltează astfel: prima la finele primului septenar şi cea de a doua după 4-6 săptămâni (15 ml sânge total la adulţi şi 3 ml la copii); serul, separat steril, se păstrează congelat (testarea ambelor probe se face în aceeaşi şedinţă). Pentru examinarea probelor de ser şi a materiilor fecale, se folosesc, după caz: microscopia electronică; imunmicroscopia electronică; electroforeza în gel de poliacrilamidă; detectarea imuno-enzimatică a antigenelor şi a anticorpilor specifici; radioimunometria; izolare-cultivare în funcţie de agent, identificare (diagnostic virologic) etc. În cazul parazitozelor, prelevatele se pot obţine oricând în perioada de stare; scaunul se recoltează în cantitate de 5-10 g; 1/3 se va fixa în formol 10%, cea de-a doua treime în 10% alcool propilic, în proporţie de o parte scaun şi trei părţi fixator. Cea de-a treia treime se trimite la laborator ca atare; stocare şi transport la +4°C. Nu se congelează. Se practică examenul direct cu sau fără concentrare, ori după colorare şi cultivare. Frecvent, în zonele cu circulaţie mare a enteropatogenilor, se izolează, în proporţie de

până la 1/3, mai mult decât un agent diareigen. Un exemplu recent este semnalarea prezenţei la 1/3 din cele 256 cazuri copii cu BDA (Montevideo), la care diagnosticul a reuşit în 63,8% dintre cazuri şi la care în 33% dintre cazuri s-au izolat germeni aparţinând la 2-3 genuri (ECEP, *Campylobacter*, *Shigella*, *Rotavirus*, *Cryptosporidium*; spectrul etiologic incluzând rar şi ECEI, EIEC, *Salmonella*, *Giardia*).

Procesul epidemiologic

Sursele de agent patogen sunt multiple, ubicvitare, fiind reprezentate de bolnavi manifeşti, de forme benigne, ambulatorii, de purtători, de diverse alte gazde (reptile, amfibieni, păsări domestice şi sălbatice, bovidee, porcine, ovine, canide, rozătoare, cabaline).

Transmiterea se realizează prin intermediul apei, alimentelor (cărnuri, lapte, derivate etc.), al obiectelor, inclusiv al instrumentarului medical etc., al mâinilor (*Cl. dificile* se transmite în spital prin mâinile personalului etc.), de la persoană la persoană (patotipurile de *E. coli*, *Cryptosporidium* spp.), de la mamă la nou-născut peri-, postnatal etc., în toate cazurile fiind produsă contaminarea.

Receptivitatea este generală, variază sau nu cu vârsta, în funcţie de germen. De exemplu, în cazul ECEP, receptivitatea este foarte mare la nou-născuţi, sugari, prematuri, distrofici, la cei alimentaţi artificial, iar mortalitatea poate fi de 20-60%. Receptivitatea scade cu vârsta în alte cazuri, ca de exemplu în cazul holerei, dizenteriei bacilare, în zone endemice prin contacte subinfectante, dar aceasta se menţine, indiferent de vârstă, în cazul Campylobacteriozei şi Yersiniozei. Imunitatea locală, urmare a prezenţei IgA secretor, are importanţă; protecţia imună în BDA este parţială.

Structura etiologică a BDA este diferită în zonele dezvoltate, unde pe primul loc se situează salmonelele, faţă de zonele cu condiţii de sanitaţie precare, unde pe primul loc se situează mai ales *E. coli*, cu multiplele lui patotipuri, alături de cei mai diverşi agenţi etiologici. *E. coli* este prezent cu diverse serotipuri semnalate până acum: EPEC (12 serotipuri); ETEC (14 serotipuri); EIEC (11 serotipuri); EHEC (2 serotipuri). În diverse epidemii, incidenţa *E. coli enteropatogen* a fost semnalată de la 12,7$^0/_{0000}$ persoane expuse riscului la 125$^0/_{0000}$, sub vârsta de 1 an. ETEC a fost înregistrată cu o frecvenţă între 0 şi 86% în SUA în diverse epidemii transmise prin apă sau alimente contaminate. EIEC este implicat rareori în cazuri sporadice şi focare epidemice. EHEC îşi manifestă prezenţa endemic şi epidemic în SUA şi Europa, mai ales prin serotipul 0157:H7, cu transmitere prin alimente (fast-food, fast take away food). În cazul EPEC a fost semnalată corelaţia cu sexul, rata fiind (M/F) de 4/1, fără explicaţii. Rasa nu are importanţă, cu excepţia situaţiilor de condiţii de sanitaţie deficitară. În cazul salmonelelor, epidemiologia acestora variază în funcţie de serotip. În SUA şi nu numai, 67% din izolate aparţin unui număr de doar 10 serotipuri, *S. enterica* serotip *Typhi murium* şi *Enteritidis* fiind pe primele locuri (22, 9 respectiv 19%); participarea este asemănătoare cu ceea ce se găseşte în Europa, inclusiv în România. Cele mai multe cazuri sunt transmise prin alimente contaminate (cărnuri, lactate, derivate, ouă, etc.). Deseori, cazurile sporadice şi chiar epidemiile, uneori extensive (Illinois, 1985, 16.000 cazuri raportate, prin lapte contaminat), sunt greu de recunoscut, deoarece se extind pe teritorii vaste, cu excepţia cazurilor când sunt determinate de un serotip rar (*S. Eastborne* prin ciocolată; *S. Newbrunswick* prin lapte praf; *S. Muenchen*, prin marihuana).

Prevenţie

Accentul se pune pe *măsurile generale*, comune pentru prevenirea bolilor transmisibile, ai căror agenţi patogeni au ca poartă de intrare aparatul digestiv. Între aceste măsuri este important să se asigure protecţia surselor de apă, a alimentelor şi alimentaţiei, salubrizarea aşezărilor umane şi igienizarea vieţii cotidiene. Reducerea circulaţiei agenţilor etiotropi presupune cunoaşterea surselor, a căilor de transmitere şi a supravieţuirii în mediul extern. Respectarea bunelor practici de producţie şi de efectuare a prestaţiilor aparţine producătorilor, organelor de specialitate revenindu-le expertizarea şi controalele periodice care se adresează fiecărui nivel, de la crescătorie, transport, abator, diverse facilităţi de producţie până la bucătării şi consumatori. În domeniul controlului, atitudinea represivă (retragerea din consum a ceea ce se constată că este contaminat) se înlocuieşte cu identificarea punctelor critice, care se supun controlului periodic, asigurarea măsurilor de igienă în crescătorii, mergându-se până la sacrificarea efectivului de păsări contaminat, excluderea de la abataj a animalelor bolnave sau muribunde, ceea ce reduce considerabil riscul. Făinurile proteice şi laptele se pasteurizează obligatoriu. S-a încercat cu succes renunţarea la oul alimentar în coajă, înlocuit cu conţinutul pasteurizat.

Transmiterea agenţilor patogeni de la o persoană la alta se reduce prin educaţie şi controlul lucrătorilor din sectorul alimentului şi alimentaţiei şi din sistemele de aprovizionare centralizate cu apa potabilă. De asemenea, se adoptă măsuri pentru neutralizarea şi evacuarea apelor uzate, pentru irigaţii şi pentru îndepărtarea reziduurilor solide. Educaţia continuă pentru cunoaşterea şi motivarea atitudinilor prevenţionale individuale este absolut necesară.

Nu există vaccinuri admise şi aplicabile în practica prevenţiei BDA. Vaccinurile antirotavirus nu au intrat în uz populaţional, dar se fac eforturi în domeniul vaccinurilor anti-*E. coli enterotoxigen* omorâte, administrate pe cale orală (adezine, purificate, anatoxine TL şi TS) sau sub forma unor plante comestibile transgenice care exprimă subunitatea B a vibrionului holeric 0:1, subunitatea B cu 5 tulpini ETEC omorâte cu formol şi vaccinuri cu tulpini vii atenuate de *Shigella*, purtând genele care codifică adezinele. Vaccinurile anti-EHEC sunt promovate mai ales pentru vaccinarea bovinelor şi a altor rumegătoare, sub forma unor preparate cu agenţi vii atenuaţi sau vaccinuri corpusculare omorâte ori conjugate cu antigene polizaharidice şi proteine.

Bibliografie

1. Ban A.M., Taylor D.N.: Campylobacter infections. În: *Bacterial infections of humans*; Alfred S. Evans and Philip Brachman (coord.), ediţia a III-a, 1998, 169-190.

2. Bopp A.C. *et al.*: *Escherichia, Shigella, Salmonella.* În: *Manual of Clinical Microbiology*, ediţia a VII-a, 1999, 459-474.
3. Brazier S.J.: The epidemiology and typing of Clostridium difficile; *J. Antimicrob. Chemother.*, 1998, 41, Suppl. C, 47-57.
4. Centrul de calcul, statistică sanitară şi documentare medicală: *Anuar de Statistică Sanitară* – MSF, 1999; 2000.
5. Du-Pont L.H.: Escherichia coli Diarrhoea. În: *Bacterial infections of humans*; Alfred S. Evans and Philip Brachman (coord.), ediţia a III-a, 1998, 269-283.
6. Farmer III J.J.: *Enterobacteriaceae*. În: *Manual of Clinical Microbiology*, ediţia a VII-a, 1999, 442-458.
7. Gerding N.D., Stuard J.: Clostridium difficile. În: *Bacterial infections of humans*; Alfred S. Evans and Philip Brachman (coord.), ediţia a III-a, 1998, 243-251.
8. Mitscherlich E., Marth E.H.: *Microbial Surgival in the Environment*; Springer Verlag, 1984, 115-720.
9. Torres M.E., Perez M.C. *et al.*: Etiology of childrens diarrhea, in Montevideo, Uruguay associated pathogens and unusual isolates; *J. Clin. Microbiol.*, 2001, 213-224.

Pneumopatiile

Amanda Rădulescu

Date generale

Pneumoniile au afectat omenirea şi au suscitat interesul medicilor din cele mai vechi timpuri, fiind şi în prezent cea mai importantă cauză de deces corelată cu infecţiile, deşi existenţa a numeroşi agenţi antibacterieni ar fi putut îndreptăţi speranţa în rezolvarea spectaculoasă a lor (5, 19). Datele publicate în ultimii 25 de ani demonstrează diferenţe uriaşe în ratele de mortalitate prin pneumonii şi alte infecţii ale aparatului respirator în ţările dezvoltate faţă de cele în curs de dezvoltare. Conform unui studiu publicat de OMS, în 1990, numărul de decese atribuibile infecţiilor acute ale aparatului respirator a fost de 12 ori mai mare în ţările în curs de dezvoltare, 98% dintre decesele prin aceste boli la sugari şi copiii mici provenind din ţările mai puţin dezvoltate. Dacă mortalitatea prin boli acute ale aparatului respirator este net mai înaltă în ţările în curs de dezvoltare, incidenţa lor este raportată în limite mult mai apropiate. Astfel, incidenţa episoadelor respiratorii acute este de 7,3 pe an la copii sub 3 ani, în ţările subdezvoltate (6,2 pe an la copii de 3-5 ani din India), iar la sugarii din SUA este de 4,5 episoade pe an (27, 36, 60). Pneumoniile acute continuă să cauzeze aproximativ 3 milioane de decese pe an, provenind mai ales din ţările în curs de dezvoltare, unde sunt de 30-40 de ori mai frecvente decât în ţările dezvoltate. Totuşi, în ţările dezvoltate, incidenţa pneumoniilor este în creştere la vârstnici (9 din 10 decese), în timp ce decesele asociate acesteia sunt în descreştere marcată la copii şi tineri (21, 29, 30).

Pneumonia acută se evidenţiază prin gravitate şi frecvenţă, fiind definită ca proces patologic complex caracterizat prin acumularea de celule inflamatorii şi exsudat la nivelul alveolelor, ca răspuns la proliferarea bacteriană, virală sau fungică de la nivelul parenchimului pulmonar (steril în mod normal). Dificultăţile în controlul acestor îmbolnăviri sunt determinate de: numărul impresionant de agenţi infecţioşi faţă de care nici un regim terapeutic unic nu poate fi util; imposibilitatea limitării semnificative a transmiterii interumane a agenţilor patogeni cu tropism respirator; demografia modificată prin creşterea contingentului de vârstnici şi de gazde imunosupresate; emergenţa unor noi agenţi patogeni (Hantavirusurile), ca şi de: creşterea îngrijorătoare a rezistenţei la antibiotice a agenţilor patogeni clasici (*Streptococcus pneumoniae*); participarea sinergică în determinismul infecţiilor aparatului respirator a factorilor de risc din mediu, ocupaţionali şi a fumatului; dificultăţile diagnostice şi temporizarea tratamentului; dificultăţi economice care impun asistenţă medicală de înaltă calitate, la costuri din ce în ce mai mici.

În scopul optimizării orientării terapeutice de primă intenţie faţă de un sindrom plurietiologic, s-a impus clasificarea actuală, care se bazează pe criterii epidemiologice, clinice, radiologice şi de probabilitate microbiologică, în raport cu un număr mai restrâns, dar frecvent întâlnit de agenţi patogeni. Astfel, se descriu următoarele mari grupuri clinico-etiologice: pneumonia câştigată în comunitate, pneumonia nosocomială, pneumonia la gazde imunocompromise şi pneumoniile specifice anumitor regiuni geografice (5).

Pneumoniile cîştigate în comunitate sunt definite ca infecţii ale parenchimului pulmonar relevate de cel puţin două simptome de infecţie acută şi de prezenţa infiltratului acut radiografic sau de modificări stetacustice sugestive care survin la un pacient nespitalizat. Simptomele relevante pentru infecţia acută sunt: febra sau hipotermia, frisonul solemn sau frisonetele, transpiraţiile, tusea cu sau fără spută, modificările de culoare ale secreţiilor bronşice la cei care suferă de tuse cronică, disconfortul toracic sau dispneea (5, 6, 21). Subclasificările din cadrul pneumoniilor comunitare sunt corelate cu severitatea bolii, cu vârsta, cu necesitatea spitalizării şi cu bolile preexistente, astfel: pneumonia câştigată în comunitatea vârstnicului; pneumonia câştigată în comunitate, cu formă clinică uşoară, comună, severă sau prelungită; pneumonia câştigată în comunitate la infectaţii cu virusul HIV (19, 21).

Dintre agenţii etiologici, mai frecvent implicat este *Streptococcus pneumoniae*, a cărui prezenţă în patologia umană este în continuă schimbare. În Europa şi SUA, pneumonia cu pneumococ determină aproximativ 100 de episoade pe an/100.000 adulţi. La copii, este

principala cauză de deces în cadrul celor 2,6 milioane de decese/an prin boli ale aparatului respirator al copilului de sub 5 ani (21). Alături de celelalte forme invazive, meningita şi bacteriemia febrilă, pneumonia cu pneumococ are un indice de fatalitate de 10-20%, iar pentru grupurile cu risc ajunge la 50%. Este a 6-a cauză de deces în SUA, determinând 2-3 milioane de cazuri anual, 500.000 de spitalizări şi aproximativ 10 milioane de vizite la medici. În SUA, la copiii sub 2 ani, pneumococul determină aproximativ 160 de cazuri de pneumonie la 100.000, fiind şi cel mai frecvent agent etiologic al otitelor (30-50%), pentru care sunt solicitate 7 milioane de vizite la medic (3, 5, 29, 30). Incidenţa pneumoniei cu pneumococ comunitare, care necesită spitalizare, este mult mai mare la vârstnici, 962 faţă de 258 internări raportate la 100.000 de cazuri de pneumonie, iar rata deceselor la spitalizaţi este foarte variabilă, între 2 şi 30%, în medie 14%, net mai mare decât cea constatată la pacienţii nespitalizaţi (1%) (6, 60). Costul unei pneumonii comunitare spitalizate este, în medie, de 7.500$, de 20 de ori mai mare decât costurile îngrijirii la domiciliu (6).

Pneumoniile nosocomiale sunt definite ca infecţii care survin după 48 de ore de la internare, cele înregistrate în primele 2 zile sunt considerate a fi câştigate în comunitate. Ele pot surveni la gazdele imunocompetente, dar sunt deosebit de severe la pacienţii cu diabet zaharat şi cei cu bronhopneumopatie cronică obstructivă. În funcţie de momentul apariţiei, pneumoniile nosocomiale sunt clasificate în *precoce*, apărute în limita primelor 4 zile, şi *tardive*, determinate, mai frecvent, de *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae, E. coli, Enterobacter* spp., *Serratia marcenses*) care acoperă 60% dintre pneumoniile nosocomiale, la care se adaugă fungii şi protozoarele (45, 70, 71).

Formele particulare sunt pneumonia asociată ventilaţiei mecanice, cea de aspiraţie (în stări comatoase) şi pneumonia la neutropenici (45). În cadrul infecţiilor nosocomiale, pneumoniile sunt pe locul III ca frecvenţă (13-18%), după cele ale tractului urinar şi ale plăgilor chirurgicale, dar pe primul loc ca gravitate, cu o mortalitate atribuibilă de 27-33%, prelungesc spitalizarea cu 7-9 zile şi cresc semnificativ costul acestora. Ratele de apariţie a pneumoniilor nosocomiale sunt de 6-15 episoade la 1000 de spitalizări şi de 10-20 episoade la 1000 zile de ventilaţie mecanică (45, 70, 71) (Tabelul I).

Plămânul rămâne un situs cvasisteril al organismului, în ciuda abundenţei bacteriene şi virale de la nivelul tractului respirator superior. Intervin prompt mecanismele de apărare nespecifică asigurate de: reflexul de tuse, aparatul mucociliar, IgA secretorii, fagocitoza, producţia locală de chemokine şi citokine proinflamatorii de către macrofagele locale şi celulele epiteliale. Invazivitatea infecţiei presupune răspunsul inflamator celular şi imun specific. Dacă în plămânul normal lichidul alveolar conţine 85% macrofage, în infecţii creşte semnificativ numărul de neutrofile (în infecţii bacteriene) sau numărul de limfocite (în infecţiile virale sau cu *Legionella* spp.), alături de celule inflamatorii, ca limfocitele *natural killer* (5). Intervenţia răspunsului imun specific este mediată de celulele prezentatoare de antigen cu participarea limfocitelor *T helper*. Prezentarea antigenelor pare a avea loc la nivelul interstiţiului pulmonar, în ţesutul limfoid asociat bronhiilor şi în nodulii limfatici intrapulmonari. Rezultatul este producerea interleukinei I de către celulele prezentatoare de antigen, care, la rândul ei, induce producţia interleukinei II de către limfocitele T cu memorie, inductoare potentă a activării şi proliferării T celulare. Limfocitele activate şi producţia de citokine stimulează funcţiile antibacteriene. Astfel, interferonul δ creşte activitatea antibacteriană a macrofagelor prin intensificarea mecanismelor antibacteriene oxigen-dependente şi independente şi prin amplificarea expresiei moleculelor complexului major de histocompatibilitate. Acest mecanism este esenţial pentru inhibarea creşterii bacteriilor cu multiplicare intracelulară ca mycobacteriile, *Legionella* spp. sau *Chlamydia* spp. şi fungii. Numeroase citokine sunt implicate sinergic sau interacţionează: interleukinele 1 şi 12, interferonul δ, factorul de necroză tumorală TNF-β. Răspunsul imun celular se asociază celui umoral prin producţia de anticorpi specifici care realizează neutralizarea agenţilor infecţioşi mediat de complement, de limfocitele natural killer, de limfocitele T şi de secreţia de interferon δ.

Microorganismele patogene răspund la acţiunea mecanismelor de apărare ale organismului prin numeroşi factori de virulenţă care determină inhibarea sau lezarea aparatului mucociliar prin pigmenţi phenazinici (*Pseudomonas aeruginosa*), pneumolisină (*Streptococcus pneumoniae*) sau endotoxină (*Haemophilus influenzae*) şi cu aderarea de epiteliul respirator asigurată de pili şi fimbrii (*Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa*) sau prin penetrare în mucoasă (neuraminidazele virale). Aceste acţiuni se completează cu inhibarea migrării leucocitare (*Haemophilus*

Tabelul I
Clasificarea orientativă, etiologică şi terapeutică a pneumoniilor (după Baldwin – 5)

Clasificarea pneumoniilor
Pneumonia câştigată în comunitate
• formă comună la pacienţi fără factori de risc
• formă comună la pacienţi cu factori de risc
• formă severă
Pneumonia nosocomială
• formă comună la pacienţi fără factori de risc
• formă comună la pacienţi cu factori de risc
• formă severă cu debut precoce
• formă severă cu debut tardiv
Pneumonia la gazde imunocompromise
Pneumonii caracteristice unor zone geografice

influenzae), inhibarea fagocitozei (virusurile cu tropism respirator) şi evitarea detecţiei prin parazitism intracelular (specific virusurilor, dar şi unor bacterii cu multiplicare intracelulară). Interacţiunea agenţi infecţioşi-plămân se reflectă macroscopic în congestie alveolară şi exsudat bogat în fibrină şi hematii – faza de hepatizaţie roşie, urmată de infiltrarea cu neutrofile şi alte celule inflamatorii – faza de hepatizaţie cenuşie. Pentru *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* şi unii anaerobi este posibilă formarea de abscese (5, 19, 21, 64).

Semne clinice de recunoaştere

Tabloul clinic din pneumonii este nespecific şi include: febra >38^{0}C, leucocitoza, secreţiile traheale purulente, infiltratul pulmonar progresiv sau nou apărut, modificări ale gazelor sangvine. Cum nu toate infiltratele pulmonare sunt de natură infecţioasă (aspiraţia chimică fără infecţie, embolia pulmonară, hemoragia pulmonară, edemul pulmonar, pneumonita de iradiere etc), diagnosticul este foarte dificil, cu rate de eroare care variază între 30 şi 40%, conducând la tratamente incorecte. Studiile de epidemiologie clinică au demonstrat că prezenţa tuturor criteriilor diagnostice nu creşte specificitatea diagnosticului decât la 50%, făcând necesare utilizarea de teste pentru asigurarea acurateţei diagnostice (21). Există semne şi simptome specifice anumitor agenţi etiologici. Astfel, în pneumoniile virale şi infecţiile cu *Mycoplasma*, simptomele constituţionale pot fi precedate de următoarea simptomatologie din partea aparatului respirator superior: obstrucţie nazală, rinoree, disfagie, cefalee (5, 19, 21). În pneumonia cu pneumococ a tânărului şi în cea cu *Legionella pneumophila*, febra înaltă însoţită de frison solemn sunt frecvent descrise. În contrast, în pneumonia vârstnicului, puţine simptome constituţionale şi din partea aparatului respirator sunt prezente, în schimb delirul, confuzia accentuată survin până la 45% dintre bolnavi (7, 32, 47). Confuzia şi cefalea accentuată sunt prezente deseori în psittacoză, în pneumonia cu *Legionella* sau în asocierea dintre pneumonie şi meningită cu pneumococ. Durerea abdominală poate surveni în localizările lobare inferioare, mimând abdomenul acut sau infecţii de tract urinar superior. Tusea este simptomul cel mai frecvent, descris la 80% dintre bolnavi, urmată de dispnee şi de modificarea aspectului sputei sau spută purulentă nou apărută, ambele prezente în aproximativ 50% din cazuri (5). Manifestările extrapulmonare, deşi nu sunt patognomonice, orientează spre o anumită etiologie: herpesul labial este prezent în pneumonia cu pneumococ, eritemul nodos şi cel multiform în infecţia cu *Mycoplasma* sau cu *Mycobacterium*, diareea este prezentă în majoritatea pneumoniilor cu *Legionella*, artrita, pericardita, endo- şi miocardita se descriu mai frecvent în pneumonia cu *Coxiella burnetti* (19, 21).

Pneumonia comunitară. Simptomele principale sunt: febra şi sputa în cantitate crescută sau schimbarea coloraţiei asociate tusei. La acestea se pot adăuga criterii mai puţin sensibile: durerea toracică, dispneea, statusul mental modificat (mai ales la vârstnici), hemoptizia, numărul crescut sau scăzut de leucocite (<4000 sau >12000 celule/mm^3). Semnele de condensare pulmonară (matitate la percuţie sau suflu tubar patologic) pot fi prezente, dar ralurile sunt mai frecvent decelate. Vârstnicii şi cei cu imunodeficienţe au o expresie clinică necaracteristică a pneumoniei (5, 19, 21). Cel mai frecvent, pneumoniile comunitare se descriu ca tipice şi atipice, fiecare grupând agenţii etiologici cunoscuţi şi având expresie clinică diferită. Astfel, în *pneumoniile tipice* se pot înregistra: febra, la peste 60% dintre pacienţi, frisoanele sau frisonetele (15-50%), durerea toracică (39%), sputa purulentă asociată tusei. Aceste semne sunt evidenţiate la prezentarea iniţială la aproximativ 80% din pacienţi, iar agentul etiologic cel mai frecvent întâlnit este pneumococul. Tabloul clinic al *pneumoniilor atipice*, semnalat mai ales la pacienţii tineri, cuprinde: un debut, deseori insidios, cu 3-4 zile latenţă până la prezentarea la medic, asocierea de simptomatologie extrarespiratorie ca: mialgii, artralgii, anorexie, cefalee şi tuse neproductivă. Agentul etiologic, iniţial acceptat, pentru pneumoniile atipice a fost *Mycoplasma pneumoniae*, dar ulterior acelaşi tablou s-a asociat cu *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* şi *Coxiella burnetti*. Deşi aceste tipare clinice nu sunt absolute, ele oferă totuşi o orientare preţioasă. Prototipul infecţiilor cu *Mycoplasma* este reprezentat de infecţiile tractului respirator superior (faringită) sau otită, având un debut insidios, marcat de febră, stare de rău şi de cefalee urmate de tuse cu durata scurtă, 1-2 zile (5, 6, 9, 18). Majoritatea celor infectaţi fac boală clinic manifestă şi, dintre aceştia, 5-10% prezintă crup laringian, bronşită, traheobronşită, bronşiolită sau pneumonie. Evoluţia spre pneumonie este lentă, iar tabloul clinic este „sărac", denumirea sugestivă este de „pneumonie dusă pe picioare", în contrast cu debutul acut din pneumonia cu pneumococ sau din alte pneumonii atipice, aşa cum este cea din gripă. Discordanţa dintre tabloul clinic şi aspectul radiologic de pneumonie interstiţială este revelatoare pentru pneumonia atipică cu *Mycoplasma*. Afectarea pleurală minimă este întâlnită în 5-20% din cazuri. Au fost descrise numeroase afectări extrapulmonare, dintre care cele cutanate par a fi cele mai frecvente: exantemul; eritemul multiform până la forma majoră de sindrom Stevens-Johnson, acesta fiind cel mai frecvent corelat cu infecţia cu *M. pneumoniae*; incidenţa este mai mare la sexul masculin şi la tineri; sindromul Raynaud, mai frecvent la sexul feminin, determinat de vasospasm şi mediat de aglutininele „la rece". Complicaţiile cardiace sunt raportate, cel mai frecvent, după cele cutanate şi constau în: insuficienţă cardiacă, tulburări de ritm, modificări EKG, care, deşi subraportate, nu sunt decât arareori implicate în deces. Mai pot surveni artralgii şi artrita de tip monoarticular. Afectarea neurologică este rară şi reversibilă (1 la 1000 de cazuri), greu de diagnosticat, deseori numai prin excludere, constând în meningită aseptică, meningoencefalită, mielită transversă şi sindrom Guilain-Barré (19, 21, 33). Factorii de risc pentru formele severe sunt reprezentaţi de hemoglobinopatii de tipul siclemiei; asplenia funcţională contribuie la opsonizarea defectuoasă, participând la declanşarea formelor fulminante însoţite de detresă respiratorie, similar cu *Streptoccocus pneumoniae*. Sindroamele imunodeficitare nu par corelate cu forme severe, iar *M. pneumoniae* nu se înscrie în lunga listă a condiţionat patogenilor implicaţi în SIDA (24, 34).

Datorită frecvenţei şi a particularităţilor clinico-evolutive şi epidemiologice, se delimitează *pneumonia vârstnicilor* de peste 75 de ani, la care, deseori,

Tabelul II
Factorii de risc şi agenţii etiologici implicaţi în producerea pneumoniei (după Baldwin şi Reese – 5, 62)

Factorul de risc	Agentul etiologic probabil
Bronhopneumopatia cronică obstructivă	*S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Legionella*, bacterii Gram negativ
Vârsta de peste 60 de ani	S. pneumoniae, H. influenzae
Fumatul	H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Legionella spp.
Alcoolismul	*S. pneumoniae, Kelbsiella pneumoniae, anaerobi, Mycobacterium tuberculosis*
Rezidenţi în servicii de îngrijire pentru vârstnici	*S. pneumoniae*, bacili Gram negativ, *H. influenzae, Staphylococcus aureus*, anaerobi, *Chlamydia pneumoniae*
Bronşiectazia sau fibroza chistică	*Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia* sau *S. aureus*
Epidemie de gripă	Virusurile gripei, *S. pneumoniae, Staphyloccocus aureus, H. influenzae*
Igienă dentară deficitară, tulburări ale stării de conştienţă, convulsii sau boli esofagiene	Anaerobi
Crescătorii de păsări	**Chlamydia psittaci**
Purtătorii sănătoşi de HIV	*S. pneumoniae, H. influenzae, Mycobacterium tuberculosis*
Consumatorii de droguri cu administrare intravenoasă	*S. aureus*, anaerobi, *M. tuberculosis, Pneumocyistis carinii*
Expunere la animale şi păsări de fermă	*Coxiella burnetti, Histoplasma capsulatum, Bacillus anthracis, Francisella tularensis*

singurele semne de pneumonie sunt: tahicardia, tahipneea, statusul mental alterat. Acest ultim criteriu este un important factor de eroare, deoarece susţine diagnostice primare neurologice, aşa cum este accidentul vascular cerebral (47) (Tabelul II).

Pneumonia nosocomială. Criteriile de diagnostic ale unei pneumonii nosocomiale includ: febra >38^{0}C, leucocitoza, secreţiile traheale purulente (în coloraţia Gram >25 polimorfonucleare şi < 10 celule epiteliale pe câmp microscopic), infiltratul nou sau progresiv, ori formarea de abcese pe radiografie, deteriorarea schimburilor gazoase. Criteriile de diagnostic, deşi sunt sensibile, pot include şi boli febrile, cu infiltrate, care nu sunt pneumonii (atelectazia, infarctul pulmonar, edemul pulmonar, embolia pulmonară etc.), iar stabilirea etiologiei devine necesară pentru diagnosticul diferenţial (51, 45, 70). Pentru delimitarea diagnosticului este utilă evaluarea factorilor de risc pentru dezvoltarea unei pneumonii nosocomiale, care se împart în: factori de gazdă (granulocitopenia, vârsta înaintată, bolile cronice pulmonare, obezitatea, tulburări ale stării de conştienţă, fumatul, imobilizarea prelungită, utilizarea de antiacide, antibioterapia prelungită etc.); de favorizare a colonizării bacteriene a tractului respirator şi de aspiraţie, proceduri de investigaţie sau terapeutice invazive; infecţii de la surse animate şi neanimate din habitatul spitalicesc (70, 71). Diagnosticul pneumoniilor nosocomiale este dificil, implicând evaluarea a numeroase criterii care susţin infecţia *versus* colonizarea bacteriană, precum şi alte delimitări specifice patogenului implicat. Astfel, dacă definiţia pneumoniei nosocomiale include pragul de 48 de ore de la internare, în pneumonia nosocomială cu *Legionella* spp. se specifică: boală respiratorie, cu infiltrat pulmonar nou pe radiografie la peste 10 zile (incubaţia fiind de 2-10 zile) de la spitalizare, pentru o boală diferită de pneumonie şi confirmată prin cel puţin una din examinările de laborator următoare: izolarea legionelelor prin cultură din ţesut pulmonar, secreţii respiratorii, sânge sau alte prelevate normal sterile, demonstrarea antigenelor de *L. pneumophila* serogrup 1 în urină prin radioimunotestare sau ELISA, creşterea de cel puţin 4 ori a anticorpilor specifici în IF (titru ≥ 1:128) (10, 14, 23, 50). Exemplul de mai sus demonstrează eforturile epidemiologilor şi clinicienilor de recunoaştere a acestor forme de boală greu evitabile şi deseori severe.

Diagnosticul pneumoniilor. „Standardul de aur” în diagnosticul oricărei pneumonii rămâne examinarea radiografică, aceasta permiţând şi orientare etiologică; cele mai multe pneumonii cu pneumococ nu sunt lobare, infiltratul bilateral sugerează etiologia virală, cu *Pneumocystis carinii* sau *Legionella*; focarele nodulare multiple sugerează etiologia stafilococică. Adenopatiile hilare sunt descrise numai în pneumoniile cu *Mycoplasma* sau cu *Mycobacterium tuberculosis*. *Clearance*-ul modificărilor radiografice survine obişnuit la 8 săptămâni, dar poate fi şi la 2 săptămâni, depinzând de vârstă, severitatea bolii, agentul etiologic şi de bolile preexistente. Cele mai lente „vindecări” radiologice survin în pneumonia cu pneumococ şi cu *Legionella*. Tot epidemiologia clinică a demonstrat că interpretarea radiologică orientează pentru etiologia bacteriană şi virală în 65% şi, respectiv, 67% din cazuri (73). Celelalte mijloace imagistice, cum sunt tomografia computerizată şi investigaţia cu radionuclizi, sunt adecvate numai pentru evoluţiile neobişnuite, prelungite sau când radiografiile sunt incerte (5, 19). Examinările uzuale, cum sunt: VSH, leucocitele, formula leucocitară, enzimele hepatice, glicemia, examinările funcţionale renale şi electroliţii sangvini, proteina C reactivă, sunt cu valoare orientativă, fiind cunoscut că în pneumoniile bacteriene, cu excepţia celei cu *Legionella*, se descrie leucocitoză cu neutrofilie, creşteri minore ale enzimelor hepatice şi modificări funcţionale renale în pneumoniile severe cu bacteriemie, hiponatremie în pneumonia cu *Legionella* (19, 21, 22). Examinările microbiologice sunt necesare pentru stabilirea etiologiei şi se bazează în

principal pe identificarea agenţilor infecţioşi în spută sau exsudatul pleural prin coloraţie Gram şi cultivare. Examinarea microscopică a frotiului din spută colorat Gram oferă orientare rapidă în pneumoniile cu pneumococ şi stafilococ în care numărul de bacterii este atât de mare încât permite excluderea simplei colonizări orofaringiane (19). Cultivarea sputei nu este relevantă în identificarea patogenilor clasic întâlniţi în pneumoniile comunitare (pneumococ, *H. influenzae*, agenţi atipici) datorită calităţii lor de germeni pretenţioşi, a contaminării cu microorganisme prezente la nivelul tractului respirator superior şi a antibioterapiei anterioare prelevării. În schimb, bacilii Gram negativ sunt uşor cultivabili şi, dacă nu pot fi izolaţi din spută şi hemoculturi, pneumonia cu această etiologie este puţin probabilă (64). Aproximativ 60% dintre pacienţi nu au expectoraţie (în primele stadii ale bolii), iar administrarea de antibiotice (înainte de examinarea bacteriologică) limitează semnificativ capacitatea de cultivare a microorganismelor, chiar la pacienţi cu hemoculturi pozitive (mai puţin de jumătate dintre pacienţii cu pneumonii cu pneumococ bacteriemice au examenul sputei pozitiv) (19). Identificarea antigenelor bacteriene în spută sau alte secreţii respiratorii se practică de două decade şi uzează de coaglutinare şi imunofluorescenţă directă (19). Detecţia acizilor nucleici prin tehnici de hibridizare moleculară şi de amplificare genică sunt introduse după anul 2000, dar, deşi sensibile, nu permit şi discriminarea între infecţie şi colonizare (19, 53, 64, 70). Tehnicile invazive, cum sunt aspiratul transtraheal, lavajul bronhoalveolar sau puncţia-biopsie pulmonară, nu reprezintă metode uzuale de diagnostic în pneumoniile comunitare (5, 21, 29). În pneumoniile nosocomiale, se utilizează mai frecvent tehnici invazive bronhoscopice sau non-bronhoscopice, stabilirea diagnosticului etiologic fiind esenţială pentru atitudinea terapeutică aplicată. Cele mai sensibile şi specifice sunt lavajul bronho-alveolar cu protecţie faţă de contaminare şi cultură cantitativă (10^6-10^8 germeni/ml sunt valori caracteristice pentru pneumonie), aspiratul pulmonar şi transtraheal, puncţia biopsie pulmonară, dar toate necesită echipament medical special, îndemânare şi implică riscuri. (5, 19, 54, 70, 71). Hemocultura este pozitivă la numai 1-16% dintre pacienţii cu pneumonie spitalizaţi, depinde de cât de utilizată este metoda în managementul stărilor febrile cu spitalizare, dar, atunci când este pozitivă, are specificitate înaltă (5, 19). Investigaţiile serologice sunt utile în diagnosticul retrospectiv al pneumoniei cu virusul gripei, cu *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* şi *Legionella* spp. Unele dintre examinările serologice din pneumonia cu *M. pneumoniae* sunt nespecifice şi constau în detecţia aglutininelor la rece care a fost introdusă iniţial. Aglutininele la rece apar precoce, în prima săptămână de boală, la aproximativ două treimi dintre bolnavi, şi constituie un test diagnostic prezumtiv, dar cu o specificitate modestă, fiind pozitiv şi în pneumoniile atipice cu adenovirusuri, şi în numeroase alte condiţii clinice (mai ales la copii). Examinările serologice specifice *M. pneumoniae* constau în: reacţia de fixare a complementului, reacţia de hemaglutinoinhibare, de hemaglutinare şi reacţia imunoenzimatică (18, 24, 25, 26). Identificarea antigenelor urinare (RIA sau ELISA) este utilă în diagnosticul rapid al pneumoniilor cu *Legionella* spp. şi există date care demonstrează utilitatea detecţiei antigenului pneumococic urinar şi a dinamicii pozitive a complexelor imune circulante în serul bolnavilor, în perioada acută şi în convalescenţa pneumoniilor comunitare cu pneumococ (20, 36, 37). Deşi s-au obţinut antiseruri polivalente pentru detecţia urinară a antigenelor de *L. pneumophila*, cele mai bune rezultate s-au obţinut pentru serogrupul 1, depăşind în performanţă detecţia antigenelor bacteriene din prelevate respiratorii (8, 65). Diagnosticul serologic din pneumonia cu *L. pneumophila* se bazează pe rezultatele imunofluorescenţei (IF) cu antigene reprezentate de bacterii inactivate la căldură şi formol (20). O creştere de 4 ori a titrului de anticorpi sau titruri mai mari de 1:128 survin, obişnuit, la 21 de zile de la debutul bolii, deşi seroconversiile se evaluează doar la 4-6 săptămâni (12, 74). Ulterior introducerii IF, s-a extins testarea serologică de tip imunoenzimatic (ELISA) care permite detecţia serologică (confirmată prin cultură bacteriană) cu o sensibilitate de 78% şi cu o specificitate incomplet evaluată (26). Detecţia imunoenzimatică este mai sensibilă decât imunofluorescenţa, dar dinamica lentă şi similară atât pentru IgM, cât şi IgG le demonstrează utilitatea doar în diagnosticul retrospectiv sau în scopuri epidemiologice (15, 20). Diagnosticul pneumoniilor cu *C. psittaci* sau cu *Histoplama capsulatum* se bazează tot pe examinări serologice (64).

Procesul epidemiologic

Numeroase studii au încercat să evalueze incidenţa *pneumoniilor la nivel comunitar*, demonstrând variaţii de până la 10 ori, chiar în cadrul unor populaţii asemănătoare, consecinţă a criteriilor diferite de definire a pneumoniilor, ca şi a altor factori: vârsta, accesibilitatea la servicii medicale, rasa. Un foarte larg studiu american, citat în numeroase referinţe, a relevat o incidenţă de 12 cazuri la 1000 persoane, indiferent de vârstă, similar cu un altul efectuat în Finlanda, în timp ce studii efectuate în Anglia şi Spania au descris incidenţe de numai 1-3 cazuri la 1000 persoane (5, 6, 7, 36, 37). Majoritatea studiilor identifică cele mai mari rate la vârstnici de peste 65 de ani, cu frecvenţe de peste 30 de cazuri la 1000 de persoane şi la infectaţii cu HIV în stadiul de SIDA, când incidenţa este de aproximativ 200 de cazuri la 1000 de pacienţi cu imunosupresie avansată (21, 32, 36, 37). Multe cazuri de pneumonie survin în anotimpul rece, dar cea cu *Legionella pneumoniae* şi *Coxiella burnetii* survin în anotimpul cald. Sezonalitatea de vară a pneumoniilor cu *Legionella* se explică prin frecvenţa mai mare a călătoriilor, expunerea la factorii de risc din hoteluri (sistemele de apă încălzită şi de aer condiţionat), bazinele de apă naturale (ape termale) (14, 27). În sezonul de gripă şi de alte infecţii ale aparatului respirator cauzate de virusuri creşte frecvenţa pneumoniilor cu *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, S. aureus şi Moraxella catarrhalis*, deoarece infecţiile virale favorizează colonizarea tractului respirator inferior cu bacterii prezente la nivelul celui superior şi modifică răspunsul imun, precum şi mecanismele locale de apărare nespecifică. Colonizarea nazofaringiană cu agenţii infecţioşi menţionaţi mai sus este descrisă la rate înalte, care pot atinge şi 50%, iar în anii epidemici, pentru infecţia cu *Mycoplasma*, portajul nazofaringian ajunge la peste 10% (5, 19). Psittacoza survine în grupuri unde, aproape întotdeauna, se va identifica elementul de mediu animat sau neanimat

declanşator (5, 21, 33). Pneumonia este cea mai frecventă infecţie obişnuit fatală şi determină aproximativ 4 milioane de decese anual în SUA. Mortalitatea este estimată la 1-5%, ajungând la 30% pentru cazurile care necesită spitalizare, dar cel mai frecvent decesul este net influenţat de condiţiile comorbide (29, 30).

Pneumoniile nosocomiale sunt entităţi clinice frecvente, care ocupă locul 3 în cadrul general al acestor infecţii (15-20% din total) şi se asociază cu cele mai mari rate de mortalitate, mai ales la pacienţii aflaţi în stări critice de imunodepresie. Asemenea pneumonii se descriu la aproximativ 1% dintre pacienţi, cu cele mai mari rate în secţiile de terapie intensivă, unde prelungesc cu 5-9 zile durata spitalizării şi determină costuri suplimentare crescute (70, 71). La pacienţii ventilaţi mecanic, pneumonia survine cu o probabilitate de 50% în prima săptămână, fiind de 7-21 de ori mai frecventă decât la alte categorii de bolnavi (5, 69). Mortalitatea brută, prin pneumonii nosocomiale, depinde de severitate şi de bolile preexistente şi poate ajunge până la 70% (70). Raportarea pneumoniilor nosocomiale este afectată de dificultăţile în stabilirea diagnosticului, de performanţa de laborator variabilă şi de dificila problemă a delimitării între colonizare şi infecţie. Etiologia bacteriană dominantă este reprezentată de bacilii Gram negativ, stafilococi, bacteriile anaerobe, precum şi de virusuri şi fungi, care pot determina chiar izbucniri epidemice. O multitudine de factori de risc sunt implicaţi în apariţia pneumoniilor nosocomiale şi depind de cantitatea şi virulenţa agenţilor infecţioşi şi de abilitatea mecanismelor de apărare care asigură protecţia. Astfel, în cadrul *factorilor care ţin de gazdă* se includ: vârsta înaintată, fumatul, bolile preexistente şi mai ales cele care modifică intrinsec aparatul respirator, imunosupresia, imobilizarea prelungită, reprezentând condiţii care cresc riscul colonizării căilor respiratorii superioare. O a doua categorie sunt *factorii de risc medicali*, de investigaţie sau terapeutici, în primul rând intubaţia endotraheală şi ventilaţia mecanică cu cele mai mari rate de pneumonii nosocomiale, dar şi medicaţia imunosupresivă, administrarea prelungită a antibioticelor sau sedativelor, marile intervenţii chirurgicale. Cel de-al treilea grup de factori de risc include *deficienţele în măsurile de prevenţie* a infecţiilor nosocomiale, cu participarea a numeroase tipuri de surse şi căi de transmitere care asigură apariţia virtuală a oricărui tip de infecţie nosocomială respiratorie, de la gripă până la pneumonia cu germeni „de spital" (70, 71). Etiologia pneumoniei nosocomiale include patogenii cei mai frecvent întâlniţi în pneumoniile comunitare şi care, într-o proporţie de 5-10%, determină pneumoniile nosocomiale cu debut precoce. În pneumoniile cu debut tardiv, obişnuit severe şi apărute în prezenţa factorilor de risc majori, etiologia este pluribacteriană, identificându-se bacili Gram negativ, stafilococi şi fungi (29, 30, 45, 70, 71).

Agenţii etiologici

Etiologia pneumoniilor comunitare este vastă, cu implicarea tuturor claselor de microorganisme. Examenul sputei, citologic şi bacteriologic, rămâne cheia diagnosticului etiologic, fiind completat de lavajul bronho-alveolar şi bronhoscopia, în timp ce aspiraţia transtraheală şi puncţia-biopsie toracică sunt mai rar utilizate datorită specificităţii modeste şi a riscurilor vitale importante (19, 21). Examinările serologice nu au valoarea celor din alte boli transmisibile, iar interpretările sunt tardive sau insuficient de sensibile. Astfel, în pneumonia cu *Legionella* spp. un titru >1:256 este prezent în mai puţin de 15% dintre cazurile documentate, iar dinamica anticorpilor este lentă în unele pneumonii, cum este pneumonia cu *Chlamydia pneumoniae*, cea mai sigură determinare fiind la 6 săptămâni după faza acută (21, 22). Cele mai valoroase criterii de orientare etiologică sunt: vârsta, severitatea bolii şi condiţiile comorbide, la care se adaugă anumite particularităţi regionale sau ocupaţionale. În cazul adulţilor, predomină bacteriile, care acoperă 60-80% din spectrul etiologic, la care se adaugă cele 10-20% pneumonii cu agenţi atipici, iar restul de 10-15% sunt virale (5, 29, 30). Chiar în ţările dezvoltate, stabilirea etiologiei în pneumonii este dificilă, 30-60% dintre cazuri rămânând cu etiologie incertă (30). *Pneumococul* domină etiologia, fiind responsabil de 20-65% dintre toate cazurile, pe primul loc în etiologia pneumoniilor la copii (exceptând copiii cu vârsta de sub 2 ani), adulţi şi vârstnici, iar al doilea patogen bacterian implicat este *Haemophilus influenzae* (forme necapsulate), responsabil de 3-10% dintre cazuri, izolat mai ales de la pacienţi cu bronhopneumopatii cronice obstructive (5, 19, 44). Patogenii atipici acoperă 10-20% dintre cazuri: *Mycoplasma* şi *Chlamydia pneumoniae* sunt identificaţi mai ales la copii, tineri şi adulţi fără patologie respiratorie preexistentă, iar *Legionella* spp. aproape exclusiv la vârste de peste 55 de ani, acoperind 2-8% din totalul pneumoniilor comunitare, mai frecvente decât s-a considerat anterior şi cu particularităţi geografice (în Spania, ocupă locul II după cele cu pneumococ – 12%) (61, 62). *Chlamydia pneumoniae* este unul dintre principalii agenţi etiologici ai infecţiilor acute ale aparatului respirator şi otice ale adultului şi tânărului. În pneumonii, incidenţa variază între 6 şi 20%, cu cele mai mari rate la copiii de peste 5 ani şi tineri, fiind descrisă şi în pneumonia infectaţilor cu HIV, dar fără aspecte particulare clinice. *Chlamydia pneumoniae* şi *Mycoplasma pneumoniae* par a fi implicate în etiologia astmului bronşic, prin asocierea convingătoare: infecţii bronşice repetitive-astm bronşic (9, 18, 33, 38). Deşi rare ca pneumonii comunitare, cele cauzate de stafilococ şi bacili Gram negativ enterali se remarcă prin gravitate chiar la indivizi anterior sănătoşi şi prin particularităţi geografice; cele cu stafilococ sunt mai frecvente în Europa, Australia şi Noua Zeelandă, iar în America de Nord se raportează mai frecvent cele cu bacili Gram negativ enterali. Grupul pneumoniilor virale este relativ modest reprezentat la adulţi şi vârstnici (10-15%), dar este dominant la copii sub 2 ani, fie sub formă monoetiologică, fie ca pneumonii viral-bacteriene (5, 21, 29, 30). Pneumonia cu virusul gripei este cea mai frecventă pneumonie virală şi deseori precede pe cele bacteriene (19).

La copii de peste 2 ani şi adolescenţi, etiologia este asemănătoare cu cea a adultului, în special în zonele cu climă temperată, şi predomină bacteriile alături de asocierile viral-bacteriene. Delimitarea etiologică nu depăşeşte 70% chiar în cele mai performante studii şi atribuie primele locuri pneumococului *M. pneumoniae* şi infecţiilor mixte, cu 25%, 10% şi respectiv 15-20% dintre pneumoniile copilului mare (4, 5, 7, 24, 25). La copiii mici (sub 2 ani), etiologia este dominată de virusuri (virusul respirator sinciţial este cel mai

Tabelul III
Agenţii etiologici mai frecvent întâlniţi în pneumoniile comunitare (după Graham – 29)

Agenţi patogeni	Incidenţa în America de Nord (%)	Incidenţa în metaanaliză (%)
Bacterii		
– *Streptococcus pneumoniae*	20-60	65
– *Haemophilus influenzae*	3-10	12
– *Staphilococcus aureus*	3-5	2
– Bacili Gram negativ (*E. coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa)*	3-10	1
– Alţi agenţi (*Moraxella catarrhalis*, streptococii de grup A, *Neisseria meningitidis)*	3-5	4
Bacterii atipice	10-20	12
– *Legionella* spp.	2-8	4
– *Mycoplasma pneumoniae*	1-6	7
– *Chlamydia pneumoniae*	4-6	1
Virusuri (virusul respirator sinciţial, virusurile gripei A şi B, virusurile paragripei 1, 2, 3, adenovirusurile)	2-15	3

important agent etiologic – 25% din cazuri) şi de asocieri viral bacteriene (cu o pondere similară), iar tabloul clinic este cel de bronşiolită pentru sugarii de sub 6 luni şi de pneumonie sau laringotraheobronşită la cei de peste 6 luni. Virusul respirator sinciţial, cu cele două tipuri A şi B, este principala cauză de bronşiolită, dar şi alte virusuri sunt implicate: adenovirusurile, virusul paragripei 3, virusul gripei A şi rhinovirusurile în sezonul rece. Pneumoniile copilului mic, dominate de etiologia virală, survin mai ales în sezonul rece, dar participă în etiologie şi enterovirusurile cu sezonalitate de anotimp cald, iar virusurile mai rar întâlnite, cum sunt virusul varicelo-zosterian, virusul rujeolei sau bacterii, cum este *Coxiella burnetti*, sunt descrise variabil (5, 13, 19) (Tabelul III).

Pneumoniile mixte cu anaerobi, care survin mai ales la vârstnici (pneumonii de microaspiraţie în care sunt implicaţi: *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Peptococcus* spp., *Prevotella* spp.), rămân încă subraportate.

Streptococccus pneumoniae este principalul agent etiologic izolat în pneumonii, otite şi empiem pleural, ca şi al meningitelor, la adult şi vârstnici acoperind 25-50% din pneumoniile cu spitalizare în SUA, dintre care 40.000 au sfârşit letal (30). În ţările în curs de dezvoltare, cauzează 1,2 milioane de decese anual, predominant la copii, majoritatea prin pneumonie (29, 30). Există peste 90 serotipuri imunologic distincte după polizaharidul capsular cu o distribuţie geografică şi pe grupuri de vârstă, care a permis propunerea de evaluare din punct de vedere epidemiologic a fiecărui serotip ca patogen separat. Din cele 40 serogrupuri potenţial patogene, relativ puţine au un important impact clinic asupra copiilor şi adulţilor. În fiecare regiune a globului, mai puţin de 10 serogrupuri sunt responsabile de majoritatea infecţiilor invazive cu pneumococ (31). Pentru multe ţări europene (Grecia, Germania, Suedia, Italia), predomină circulaţia serotipului 1 (izolat mai ales de la copii la care prezenţa nazofaringiană a pneumococului este obişnuită), responsabil de aproape 10% din totalul infecţiilor invazive cu pneumococ. De asemenea, serotipul 1 a fost izolat în proporţii de 7-31%, în infecţii invazive cu pneumococ în: Israel, Malaiezia, multe ţări africane, dar este identificat în proporţii reduse în Anglia şi Finlanda (4, 36, 37). În SUA, incidenţa infecţiei invazive cu pneumococ (demonstrată prin hemoculturi pozitive) la copii sub 6 ani este mult mai mare decât în unele ţări europene, deşi similitudinea socioeconomică, precum şi accesul la asistenţa medicală sunt remarcabile: 72-103 cazuri la 100.000 de copii faţă de numai 10-24, ceea ce sugerează o mai eficientă identificare în S.U.A (30, 31). În contextul câştigării rezistenţei pneumococcului la antibiotice, se acordă deosebită atenţie supravegherii acestor tulpini. Studii de supraveghere a tulpinilor circulante în colectivităţi de copii în Europa demonstrează nu numai portajul de tulpini rezistente la antibiotice, dar şi o răspândire a clonelor numite internaţionale. Tulpina M, mediteraneană, care circulă în Grecia, Italia, Israel, dar şi în Alaska şi Islanda, îşi păstrează sensibilitatea la penicilină, fiind rezistentă la eritromicină, clindamicină, cotrimoxazol, tetraciclină. Cele mai rezistente tulpini sunt: tulpina Spanish-USA şi French-USA care, datorită circulaţiei internaţionale intense, sunt prezente nu numai în ţările de origine, ci în întreaga Europă (43, 44).

Raportările cele mai recente din SUA asupra tulpinilor rezistente la penicilină sunt între 33 şi 36%, majoritatea lor fiind intermediar rezistente (64). În Europa, pe baza unui recent studiu multicentric, publicat în anul 2000, de supraveghere a tulpinilor de pneumococ rezistente la macrolide, s-a evidenţiat că 72% au fost tulpini penicilin-sensibile, 19,9% penicilin-intermediar rezistente şi numai 7,5% cu rezistenţă înaltă la penicilină, iar rezistenţa la macrolide s-a descris la 19% tulpini, la tetracicline au fost rezistente 23% de tulpini şi la clindamicină 14% tulpini (69). Cea mai mare rată de rezistenţă la penicilină se descrie în Spania, atingând 29% din tulpini, dintre care 40% sunt cu rezistenţă înaltă (40, 57, 64). Alături de rezistenţa la penicilină se descriu rate variabile de rezistenţă ale pneumococului la noile fluoroquinolone (levofloxacin) şi la cefalosporinele de generaţia II (cefuroxim) (19, 40, 64). În România, în cadrul unui proiect de supraveghere naţională a tulpinilor de pneumococ izolate de la pacienţi cu pneumonie spitalizaţi sau în ambulator (efectuat în 11 centre), s-a decelat că 52% sunt

rezistente la penicilină, cu mențiunea că doar 12% sunt tulpini înalt rezistente. Aproximativ 55-60% dintre tulpini sunt rezistente la cotrimoxazol şi 40% rezistente la eritromicină cu sensibilitate de 80% pentru amoxicilină şi amoxicilină-clavulanat (date nepublicate prezentate la finalizarea Proiectului BACTRO – 2000).

Agenții etiologici ai pneumoniilor atipice, necunoscuți, dar prezumați de la începutul erei antibioticelor pentru acele pneumonii care nu răspundeau la sulfonamide sau peniciline, au fost ulterior identificați a fi: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella*, virusul gripei, adenovirusurile, virusul respirator sincițial, virusul citomegalic şi *Pneumocyistis carinii* (19, 26, 29). Cel mai frecvent implicat în pneumonia atipică primară este *Mycoplasma pneumoniae*. Denumirea inițială a fost de agent Eaton, fiind considerată multă vreme virus, pentru că putea fi cultivată pe ou embrionat şi traversa filtrele, dar, spre deosebire de acestea, s-a dovedit sensibilă la tetracicline. În 1960, a fost încadrată în genul *Mycoplasma*, familia *Mycoplasmataceae*, clasa *Mollicutes* (17, 19, 24). Prevalența infecției cu *M. pneumoniae* nu a fost decât rareori căutată, date fiind benignitatea bolii şi mai ales dificultatea şi durata realizării diagnosticului direct sau serologic. Supravegherea serologică în diferite grupuri populaționale a demonstrat că microrganismul este ubicvitar şi că distribuția pe vârste a anticorpilor este similară în zonele calde şi temperate (18, 22). Decesele, deşi subevaluate, par să fie rare survenind la vârstnici, deşi incidența infecției este net mai mare la copii şi tineri (22, 62). Morbiditatea, spectrul clinic, răspunsul imun au fost evaluate în anumite grupuri populaționale cum sunt copiii, militarii, adolescenții şi în izbucniri epidemice familiale. În țările scandinave, internarea cazurilor de pneumonii a demonstrat variații sezoniere şi anuale (35). Studiile efectuate asupra pneumoniilor comunitare tratate în ambulator la copii au demonstrat incidențe ridicate ale pneumoniei cu *M. pneumoniae*, de până la 37% în unele țări europene (7, 62).

Mycoplasma pneumoniae este singurul reprezentant al genului care determină boală respiratorie, celelalte subgrupuri fiind implicate în infecții ale tractului urinar şi genital (19). Reprezentanții genului *Mycoplasma* sunt cele mai mici organisme procariote (150-250 nm) capabile să trăiască pe medii acelulare, nu au perete celular, având o membrană trilaminară şi creştere dificilă, cu formare de colonii caracteristice. Nu sunt bacterii în forma Lister pentru că nu formează niciodată perete celular şi nu sunt virusuri pentru că au atât ADN, cât şi ARN şi au parazitism extracelular *in vivo*. Neavând perete celular, nu se pot colora Gram şi nu sunt sensibile la antibiotice β-lactam (16, 18, 62, 64). *M. pneumoniae* stimulează producția de anticorpi, dintre care unii sunt neutralizanți, iar ceilalți sunt autoanticorpi, particularizând poziția acestui agent infecțios între patogenii respiratori. Ca orice anticorpi aparținând clasei IgM, aglutininele la rece apar precoce, fiind prezente la debut şi în perioada de stare a bolii, cu o prezență maximă la 2-3 săptămâni, cu o persistență de 2-3 luni (24, 25, 26). Rolul acestor anticorpi este neclar, ei par să contribuie la citoliză şi la răspândirea infecției prin contiguitate. Hemoliza este întotdeauna prezentă, cel mai frecvent subclinic, există însă rare descrieri asupra unor hemolize masive, rezultatul activării complementului în prezența unor titruri înalte de hemaglutinine (34). Hemaglutininele la rece sunt implicate şi în fenomenul Raynaud, explicat de obstrucția capilarelor de la nivelul extremităților expuse la rece prin aglutinarea hematiilor în prezența unor titruri înalte de izohemaglutinine. Anticorpii fixatori de complement apar şi ei în faza de debut şi de stare a bolii, cu o persistență de 2-3 luni. Detecția acestor anticorpi permite confirmarea retrospectivă a infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* (24, 53). Pneumonia şi infecțiile tractului respirator cauzate de *M. pneumoniae* sunt boli autolimitate şi extrem de rar fatale (24, 25, 39).

Chlamydia pneumoniae este cel mai recent descoperit reprezentant al genului *Chlamydia*, implicat cert în patologia respiratorie acută şi foarte probabil în determinismul aterosclerozei şi al bolii Alzheimer (33, 67). Genul *Chlamydia* cuprinde microorganisme obligatoriu parazite intracelulare, care nu pot fi cultivate pe medii sintetice cu o poziție aparte între bacterii. Diagnosticul pneumoniilor cu acest patogen se realizează, în principal, serologic şi retrospectiv, bazat pe detecția prin microimunofluorescență a IgM la titruri mai mari de 1:16 sau de IgG>512, sau pe creşterea de 4 ori a anticorpilor specifici în serul convalescent față de cel acut (33). Apariția anticorpilor de clasă IgM are loc la 2-4 săptămâni, iar a celor IgG, la 6-8 săptămâni, demonstrând valoarea lor în diagnosticul retrospectiv (33). O proporție de 7-10% din pneumoniile spitalizate şi 14-45% dintre cele tratate ambulator sunt cauzate de *C. pneumoniae* (33, 36, 37, 62, 64). La vârsta adultului, 50% din populație a trecut prin infecție, fapt demonstrat de prezența anticorpilor, iar reinfecțiile sunt posibile. Eritromicina, tetraciclinele sunt antibioticele tradițional recomandate în pneumoniile atipice cu *Mycoplasma* şi *Chlamydia pneumoniae*, iar noile macrolide şi unele fluoroquinolone sunt, de asemenea, utile (33, 37).

Cel mai recent identificat agent etiologic al pneumoniilor comunitare, dar şi nosocomiale a fost genul *Legionella*, cuprinzând numeroase specii de bacili Gram negativ, greu cultivabili. S-au descris peste 30 de specii, iar cel mai frecvent implicată în patologia umană este *L. pneumophila*, cu 14 serogrupuri, dintre care 1, 4, 6 sunt responsabile de 90% dintre infecțiile cauzate de legionele (19, 20, 41, 42). Față de legionele, sunt eficace macrolidele, quinolonele, rifampicina, tetraciclinele şi trimetoprim-sulfametoxazolul, a căror penetrare intracelulară justifică superioritatea lor față de peniciline şi aminoglicoside (64, 65). Noile macrolide, în special azitromicina şi noile quinolone (ciprofloxacina, levofloxacina şi trovafloxacina), sunt de elecție, înlocuind eritromicina, iar combinația de macrolide şi rifampicină este considerată foarte utilă (5, 19, 37).

Etiologia pneumoniilor nosocomiale. Agenții patogeni, frecvent implicați în pneumoniile nosocomiale, sunt bacteriile Gram negativ şi *Staphylococcus aureus*, deseori sub forma infecțiilor mixte, iar intervenția virusurilor este insuficient evaluată, deşi poate avea o pondere importantă mai ales în sezonul epidemic (70, 71) (Tabelul IV).

Dintre agenții patogeni Gram negativ, alături de *P. aeruginosa* au fost izolați: *Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Citrobacter, Acinetobacter* spp., *Serratia* spp, *E. coli* spp., *Klebsiella*

Tabelul IV
Agenţii patogeni frecvent implicaţi în pneumoniile nosocomiale (după Bartleth, 1998; Strausbaugh, 2000)

Agentul patogen	Proporţia tulpinilor identificate (%)	Rezultate combinate din datele a 10 studii bazate pe tulpini identificate prin lavaj bronhoalveolar (544) din pneumoniii asociate ventilaţiei mecanice(%)
Bacterii		
Bacili Gram-negativ	50-70	60
• *Pseudomonas aeruginosa*		20,1
• *Acinetobacter spp.*		11,6
• *Enterobacteriacee*		19,2
Staphylococcus aureus	15-30	20,1
Bacterii anaerobe	10-30	
Haemophilus influenzae	10-20	9,1
Streptococcus pneumoniae	10-20	1,8
Legionella	4	
Virusuri	10-20	
• Virusul citomegalic		
• Virusurile gripei		
• Virusul respirator sinciţial		
Fungi	<1	0,7
Aspergillus		

pneumoniae, de la pacienţi ventilaţi mecanic sau cu fibroză chistică şi cu tratamente prelungite cu antibiotice (70, 71, 75). *S. aureus*, deşi mai rar, este implicat în pneumonia asociată ventilaţiei mecanice la pacienţi cu boli neurologice sau renale terminale, la diabetici şi la consumatorii de droguri i.v. Predomină tulpinile meticilino-rezistente, a căror prezenţă este favorizată de tratamentele pentru bacteriile Gram negativ care permit colonizarea stafilococică. Aproximativ 50% dintre pneumoniile nosocomiale sunt pluribacteriene. Pneumonia cu *Legionella* spp. survine la imunodeprimaţi prin tratamente imunosupresive şi la alcoolici în unităţile medicale în care sistemele de apă sunt contaminate (14, 41, 42, 48, 50). Cazurile apar sporadic sau în mici focare, iar raportarea depinde de calitatea diagnosticului şi factorii de mediu, insuficient definiţi (8). Rolul virusurilor este imprecis delimitat, dar participarea virusurilor gripei şi a virusului respirator sinciţial sunt considerate importante, mai ales în perioadele epidemice (13). Alături de *Mycobacterium tuberculosis*, care este prezentat la capitolul respectiv, *Aspergillus* spp. poate declanşa mici focare de infecţii nosocomiale severe la gazde neutropenice (70, 71).

Diagnosticul pneumoniilor nosocomiale este dificil, implicând recunoaşterea unor criterii clinice şi radiologice menţionate, precum şi a celor de laborator, care ar permite delimitarea certă între colonizare şi suprainfecţie. Cum colonizarea orofaringiană cu stafilococii şi germenii Gram negativ este frecventă, simpla izolare din spută a acestora nu demonstrează calitatea lor de agenţi etiologici. În stabilirea diagnosticului formelor severe de pneumonie asociată ventilaţiei mecanice se utilizează ca parametri: evoluţia febrei, a numărului de leucocite, saturaţia cu oxigen a sângelui, radiografia pulmonară şi cultura semicantitativă din aspiratul traheal (70). La acesta se adaugă stabilirea etiologiei, folosind produsul lavajului bronhoalveolar şi al aspiratului transtoracic pulmonar, al aspiraţiei transtraheale şi lichidului pleural (45, 70). Dacă examenul microscopic al sputei nu relevă în frotiul colorat bacili Gram negativ, probabilitatea pneumoniei cu această etiologie este foarte mică (64, 70).

Procesul epidemiologic în pneumoniile comunitare

Sursa de agent patogen este reprezentată de omul bolnav, cu forme diferite de boală, iar eficienţa multiplicării şi eliminării acestuia depinde de etiologie şi factorii de risc prezenţi. Localizarea poate fi la nivelul alveolelor pulmonare sau a mucoasei tractului respirator (nazală, bucală, faringiană, laringiană traheală şi bronşică) (11). Diseminarea agenţilor etiologici se produce prin secreţiile căilor respiratorii şi are o durată foarte variabilă, dependentă de rezistenţa în mediul înconjurător a agentului patogen, de particularităţi imunopatogenetice şi de capacitatea de asanare prin tratament. Astfel, bolnavul imunocompetent cu pneumonie cu pneumococ este contagios doar câteva zile, încă din incubaţie (imprecis delimitată, 1-3 zile), dar introducerea tratamentului întrerupe eliminarea în 24-48 de ore, iar în absenţa acestuia, chiar la adulţi, un serotip de pneumococ poate persista până la 4 săptămâni (16, 19). *S. pneumoniae* colonizează în mod obişnuit nazofaringele, fiind prezent la 5-10% adulţi sănătoşi şi la 20-40% dintre copiii sănătoşi, iar în investigaţiile speciale se ajunge la rate de colonizare de până la 60% (50, 55). Colonizarea nazofaringiană începe de la vârsta de 6 luni şi, fără să existe explicaţii clare, rata acesteia în colectivităţile aglomerate de tineri creşte în mijlocul iernii (29, 30, 49, 55).

H. influenzae, Moraxella catarrhalis şi *S. aureus* colonizează, de asemenea, nazofaringele indivizilor sănătoşi, în proporţii de 50%, 5-50% şi respectiv 30%, cu participare în determinismul pneumoniei dependentă de integritatea mecanismelor de apărare (5). În pneumonia cu *M. pneumoniae*, contagiozitatea survine la o săptămână de boală; când tusea devine discret productivă, explicând difuziunea relativ lentă, intrafamilială şi chiar în colectivităţi aglomerate, cazurile secundare apar la aproximativ 3 săptămâni. (24, 25).

Astfel, perioada de debut este marcată de o contagiozitate redusă, care creşte în perioada de stare a bolii, asigurând transmiterea mai ales în familii şi colectivităţi de copii şi militari. Purtătorii faringieni de mycoplasme au o pondere redusă. Într-un studiu efectuat pe 2.453 de copii urmăriţi timp de un an în perioada 1965-1966, numai 3 izolate faringiene au fost pozitive, dar în timpul epidemiilor rata portajului faringian ajunge la peste 10% (49). După apariţia unui caz şi în colectivităţi de copii sau militari, ratele de portaj faringian pot ajunge la 10-17,6% (49, 76). La copii, durata portajului faringian poate fi de până la 10-12 săptămâni (26, 58), chiar în prezenţa unor tratamente eficace. Dacă pentru majoritatea pneumoniilor acestea au o incidenţă înaltă la vârsta de sub 2 ani şi la vârstnici, în cazul *M. pneumoniae*, cei mai afectaţi sunt copiii de vârstă şcolară şi tinerii. În populaţia generală, frecvenţa bolii descreşte după pubertate, devenind foarte mică la vârsta de peste 40 de ani, sugerând căştigarea imunităţii (2, 5, 24, 25, 53, 64). *Chlamydia pneumoniae* nu colonizează nazofaringele, infecţiile respiratorii încep să apară după vârsta de 5 ani, cu o creştere rapidă în perioada şcolară, şi ating un platou la vârsta de 30 de ani (33). Contagiozitatea bolnavilor survine în perioada de incubaţie, care este de minimum 10 zile şi se poate prelungi până la 8 luni în situaţii epidemice (16). În contrast, pneumonia *C. trachomatis* (serotipurile D-K) survine la nou-născuţi şi sugari de până la 8 luni de viaţă şi depinde de răspândirea infecţiilor genitale chlamydiene. Pentru *C. psittaci*, omul se îmbolnăveşte prin risc ocupaţional sau prin hobby (19). *Legionella* are ca habitat natural mediul acvatic, fiind prezent în sistemele de distribuţie a apei şi turnuri de răcire, unde sunt îndeplinite toate condiţiile de supravieţuire: temperaturi favorabile, protecţie şi nutrienţi. Legionelele supravieţuiesc câteva luni în apă potabilă, peste un an în sistemele de apă la temperatura camerei şi mor repede în aerosoli sau în atmosferă uscată (27). Îmbolnăvirile din comunitate sau nosocomiale survin la persoane de peste 50 de ani, cu factori de risc (fumători, diabetici, boli cronice pulmonare) (27, 50, 52). În mediu spitalicesc, sursele de apă sunt cel mai frecvent incriminate, iar în comunitate, turnurile de răcire. Pentru a realiza diagnosticul, se practică tiparea electroforetică în câmp electric pulsat, reacţii antigen-anticorpi cu anticorpi monoclonali şi tehnica de amplificare (23, 77, 79).

Modurile şi căile de transmitere. Transmiterea prin aer contaminat depinde de gradul de rezistenţă al microorganismului în mediul exterior. Organismul receptiv poate fi infectat prin inhalarea aerului contaminat sau prin mucoasa conjunctivală (*C. trachomatis* şi virusul respirator sinciţial, adenovirusurile), prin mâna contaminată (virusul respirator sinciţial, *C. trachomatis*), prin ingestia de alimente contaminate (streptococi), prin obiecte contaminate (*S. pneumoniae*) (11, 16). Cum cel mai important agent etiologic al pneumoniilor comunitare, pneumococul, colonizează nazofaringele unei mari proporţii din populaţie (până la 50%), microaspiraţia din timpul somnului şi aspiraţia secreţiilor sunt considerate o explicaţie pentru poziţia principală a acestui patogen, la care se adaugă diminuarea mecanismelor de *clearance* mecanic şi imunomediat (5, 70). Uneori, aşa cum este pneumonia comunitară cu *Legionella* spp., modalităţile de transmitere sunt multiple, fiind incriminaţi aerosolii şi aspirarea de apă potabilă contaminată, aerosolii de duş şi chiar aerosolii rezultaţi din escavări în diverse tipuri de sol. Alte cazuri, puţine la număr, pot fi puse în legătură cu grădinăritul, pământul utilizat poate fi contaminat cu *L. longbeachae* (52, 59). Transmiterea interumană survine, de regulă, în pneumoniile cauzate de agenţii virali; deşi aceştia au o rezistenţă redusă, contagiozitatea este înaltă. Transmiterea interumană este obişnuită în pneumonia cu pneumococ, totuşi cazurile secundare din anturajul celor bolnavi sunt rare, în contrast cu *M. pneumoniae*, pentru care îmbolnăvirile din familie sau colectivităţi sunt frecvente, ceea ce explică epidemiile la militari şi adolescenţi (16, 19). Picăturile septice ajunse la nivel conjunctival şi nazal prin intermediul aerului sau al mâinilor contaminate asigură transmiterea virusului respirator sinciţial, responsabil de majoritatea internărilor pentru infecţii respiratorii la sugari în ţările dezvoltate (89%) (13). *C. trachomatis*, cu biotipurile declanşatoare de infecţii pulmonare la sugar, se transmite de la mamă în timpul travaliului, de la nivelul cervixului şi, mai rar, prin relaţia mamă-copil, imediat postnatal, fără intervenţia transmiterii prin aer (5, 16, 19).

Receptivitatea în pneumonii este foarte variată. Este ridicată în pneumonia cu virusul gripei A şi redusă în cea cu pneumococ. Protecţia prin anticorpii materni este asigurată, în proporţii variate, în primele 6 luni de viaţă, ulterior survenind infecţiile aparatului respirator cauzate de virusuri urmate de cele bacteriene, din perioada copilăriei şi a adolescenţei, ceea ce conferă adultului o protecţie relativă. Rezistenţa specifică se dobândeşte postinfecţios şi este cu durată îndelungată sau limitată şi specificitate de tulpină, ceea ce explică repetitivitatea îmbolnăvirilor. Orice proces care afectează anatomic sau funcţional integritatea aparatului respirator inferior favorizează creşterea receptivităţii pentru pneumonie. De aceea, prezintă risc crescut de pneumonie cu pneumococ: vârstnicii, alcoolicii, diabeticii, cei cu afecţiuni cronice ale aparatului respirator, cu boli neurologice, hemopatii maligne, insuficienţa renală cronică, hepatopatii cronice, infectaţii cu virusul HIV, receptorii de transplanturi etc. Imunitatea după pneumonia cu pneumococ este specifică serotipului capsular şi durează câţiva ani (5, 16, 60, 66). Asplenia funcţională sau anatomică creşte riscul infecţiilor invazive severe cu bacterii cu capsulă polizaharidică cum sunt *S. pneumoniae* şi *H. influenzae* (5, 19). Receptivitatea la infecţia cu *M. pneumoniae* este de 3-30%, dependentă de vârstă, iar durata protecţiei, după boală, este incertă, reinfecţiile fiind posibile. Receptivitatea la infecţia chlamydiană este universală şi, de aceea, reprezintă una din raţiunile asocierii cauzale în aterogeneză (33, 62, 76). Infecţia cu *Legionella* spp. poate surveni la orice vârstă, dar boala clinic manifestă se descrie aproape numai la adulţii de vârstă medie şi la vârstnici (27). Asocierea cu sexul sau rasa nu s-a demonstrat convingător, iar factorul ocupaţional este implicat, mai ales, la muncitorii care se ocupă de sistemele de aer condiţionat sau alte instalaţii recunoscute a reprezenta nişe ecologice pentru legionele (7, 68). Pneumonia cu meningococ pare a afecta predominant vârstnicii (media de vârstă este peste 40 de ani), în contrast cu epidemiologia celorlalte infecţii cu meningococ sistemice (meningococcemia şi meningita

cu meningococ), care se descriu la copii şi tineri (media de vârstă este de sub 20 de ani). În ciuda afectării vârstnicilor, complicaţiile şi decesele survin rar, cu un indice de fatalitate de 8,6% (63, 77). Dacă pentru virusul gripei receptivitatea la formele cu pneumonie este maximă la vârstnici, pentru virusul respirator sinciţial şi alte virusuri cu tropism respirator inferior îmbolnăvirile survin în primii doi ani de viaţă (13, 19).

Factori dinamizatori-favorizanţi ai procesului epidemiologic. Factorii care favorizează apariţia *pneumoniilor comunitare* sunt numeroşi. Astfel, extremele grupurilor de vârstă acumulează cele mai multe cazuri de pneumonii, poluarea mediului şi cea interioară, în special fumatul, favorizează infecţiile respiratorii. Nivelul socioeconomic deficitar favorizează apariţia pneumoniilor prin: aglomeraţie, nutriţie precară, poluare interioară cu expunere în principal la bioxid de carbon, imunizări incomplete etc. Factorul meteorologic este direct şi indirect asociat pneumoniilor. Epidemiile de gripă şi pneumoniile se asociază cu anotimpul rece, umiditatea, precipitaţiile, dar şi cu prelungirea timpului petrecut în interior, în familie sau colectivitate. Este cert că poluarea mediului ambiental este maximă în timpul iernii, favorizată de înnorările persistente, de precipitaţiile şi nebulozitatea frecvente. Prematuritatea, distrofia şi greutatea mică la naştere favorizează apariţia şi evoluţia severă a pneumoniilor. Excesiva utilizare a antibioticelor, automedicaţia şi tratamentele neadecvate reprezintă tot atâtea condiţii favorizante pentru apariţia pneumoniilor, precum şi a creşterii rezistenţei la antibiotice a agenţilor infecţioşi implicaţi (11, 19, 29, 30).

Procesul epidemiologic în pneumoniile nosocomiale

Trăsăturile caracteristice pneumoniilor nosocomiale sunt: plurietiologia, provenienţa endogenă a agenţilor patogeni şi convergenţa factorilor de risc individual, la care se pot asocia deficienţele în măsurile de control al infecţiilor în unităţi medicale.

Sursa de agent patogen poate fi reprezentată de *bolnavii* sau *purtătorii* proveniţi dintre cei spitalizaţi, *personalul medical* sau *vizitatori*. Pentru pneumonii, agenţii patogeni pot acţiona prin „autoinfecţie" (origine endogenă), fiind favorizaţi de procedurile medicale invazive sau neinvazive. Aspiraţia bacteriilor de la nivelul tractului respirator superior în plămân poate surveni când mecanismele de apărare sunt deficitare. Microaspiraţia este obişnuit silenţioasă, fiind descrisă şi la subiecţi sănătoşi, în timpul somnului, dar poate fi frecventă la pacienţi cu alterarea stării de conştienţă, la cei intubaţi, din cauza compromiterii barierei laringiene. Colonizarea orofaringiană cu bacterii Gram negativ de la nivelul tractului digestiv este rapidă şi cu atât mai precoce cu cât pacientul este într-o stare critică. Aşa se explică spectrul etiologic al pneumoniilor nosocomiale dominat de bacterii Gram negativ şi stafilococi de provenienţă endogenă (45, 64, 70). Mai rar implicate sunt diseminările hematogene de la un situs de infecţie la distanţă de cel pulmonar (71). Inhalarea patogenilor şi condiţionat patogenilor prin aerosoli de la nivelul echipamentelor respiratorii contaminate răspunde de majoritatea pneumoniilor ventilator-asociate, iar inhalarea aerosolilor de duş şi din sistemele de aer condiţionat, de recent descoperitele pneumonii nosocomiale cu *Legionella* spp. (10, 61, 71). Pe măsură ce bronhoscopia a devenit din ce în ce mai disponibilă, s-au conturat tot mai multe pneumonii asociate acesteia, din pricina infecţiei de la un pacient la altul şi demonstrând ineficienţa sau insuficienţa măsurilor de control, decontaminare şi sterilizare. Cel mai incriminat agent este *Mycobacterium tuberculosis*, care are aceeaşi poziţie principală şi în infecţiile asociate aerosolizărilor cu pentamidină pentru prevenţia pneumocistozei la purtătorii de HIV (54, 64, 70, 71).

Transmiterea agenţilor patogeni în pneumoniile nosocomiale endogene nu implică nici un element al mediului exterior, fiind favorizată de mecanismele de apărare deficitare ale pacienţilor şi de manoperele medicale de la acest nivel (bronhoscopia şi intubaţia) care modifică epiteliul respirator şi favorizează aderenţa bacteriană cu colonizare enterală (45). Transmiterea prin aerul contaminat este răspunzătoare de infecţiile încrucişate interumane şi determină pneumonii similare ca etiologie şi gravitate cu cele comunitare (pneumonia cu pneumococ sau virusul gripei). Acestea sunt cele mai frecvente pneumonii nosocomiale din secţiile de spital obişnuite (până la 20%), rar identificate în pneumonia asociată ventilaţiei mecanice (1,8%) sau la pacienţii în stare critică, şi este dependentă de aplicarea măsurilor de control al infecţiilor nosocomiale (45, 64, 71). Transmiterea prin mâinile contaminate ale personalului medical este cea mai importantă modalitate de transfer a microorganismelor de la un pacient la altul. Portul mănuşilor utilizate în scop protectiv pentru personalul medical, fără respectarea măsurilor de igienă care vizează pacienţii, se însoţesc de rate crescute de infecţii nosocomiale (71). În pneumoniile nosocomiale cu *Legionella* spp. modalităţile de transmitere sunt multiple, fiind incriminaţi aerosolii, aspirarea şi instilarea pulmonară, în timpul manoperelor de la nivelul tractului respirator. Primele dovezi s-au corelat cu aerosolizarea din sistemele de aer condiţionat, aerosolii de duş şi aerosolizările terapeutice (nebulizări şi umidifierea aerului), acestea justificând o parte din legionolozele nosocomiale. O altă modalitate majoră este aspirarea de apă contaminată sau de secreţii orofariengiene colonizate cu legionele, fără a fi direct demonstrată, dar susţinută indirect de incidenţa relativ crescută la pacienţi cu intervenţii chirurgicale la nivelul capului şi gâtului (care realizează mai frecvent aspirarea, ca o sechelă a intervenţiei chirurgicale). Tot legat de nosocomialitate, se menţionează tuburile nazogastrice şi microaspirarea de apă potabilă contaminată (10). Transmiterea interumană nu a fost documentată, cazurile secundare potenţiale, deşi atent investigate la personal medical şi la contacţii cazurilor princeps, nu au fost demonstrate. Totuşi, la personalul medical expus direct, s-au identificat titruri mai mari de 1:128 decât la personalul medical neexpus (9,3% faţă de 3,7%) (68).

Receptivitatea în pneumoniile nosocomiale este dependentă de factorii de risc individuali. Pneumoniile nosocomiale sunt afecţiuni ale extremelor de vârstă şi ale pacienţilor cu boli de gravitate medie sau mare. Traumatismele, intervenţiile chirurgicale, medicaţia şi intubaţia endotraheală pot diminua mecanismele de apărare antiinfecţioasă de la nivel respirator (70, 71). Imunosupresia importantă (granulocitopenia, transplantaţi

medular sau de organe solide) se asociază cu pneumonii nosocomiale bacteriene (de exemplu, *Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia*) sau fungice (*Aspergillus*), redutabile prin polichimiorezistență și diminuarea semnificativă a mecanismelor de apărare antiinfecțioasă (71, 75).

Factorii favorizanți-dinamizatori ai procesului epidemiologic. Cum pneumoniile nosocomiale sunt cel mai frecvent produse de germeni condiționat patogeni și au origine endogenă, apariția lor este favorizată de factorii de risc ai gazdei cu receptivitate crescută. Pneumoniile cu etiologie similară celor comunitare, obișnuit precoce, prezente mai ales la pacienți fără factori de risc, sunt rezultatul transmiterii interumane, între bolnavi, de la personal medical, vizitatori. Necunoașterea, nerespectarea sau realizarea parțială a măsurilor de prevenție a infecțiilor în unitățile medicale creează mari dificultăți în controlul pneumoniilor nosocomiale (45, 71, 72).

Prevenția și controlul pneumoniilor comunitare

Prevenția generală. Igiena comportamentală (strănutul protejat, spălarea mâinilor, dispunerea igienică a secrețiilor nazale), evitarea aglomerațiilor sunt măsuri simple ce țin de statutul omului modern și care pot limita riscul pneumoniilor (16) Evitarea poluării interioare (profesional și în locuințe, cu accent pe limitarea fumatului) și de mediu (prin bioxid de azot și de sulf), situații care sunt asociate cu rate mai mari de boli ale aparatului respirator, reprezintă încă un deziderat major pentru țările în curs de dezvoltare și o componentă importantă comportamental-educațională (29, 30, 64). Aglomerația se asociază cu rate mai mari de îmbolnăviri și de mortalitate atribuibilă, cu cea mai puternică asociere pentru copii de 1-5 ani și pentru agenții pneumoniilor atipice. Nutriția adecvată și aportul de vitamină A (alimentar ca supliment) sunt factori demonstrați a fi cu semnificație deosebită în prevenția infecțiilor la copii, cei cu deficit de vitamină A au risc de 4 ori mai mare pentru afecțiuni respiratorii (29, 30). Factorii economico-sociali și psihosociali pot crește receptivitatea la infecțiile aparatului respirator, asocierea fiind prezentă pentru toți factorii de pauperitate, parțial influențabili prin intervenție medicală de tip prevențional. Cum greutatea mică la naștere se asociază cu patologia infecțioasă mai severă, evitarea nașterilor premature și a factorilor de risc maternal ar reduce considerabil impactul major al deceselor neonatale, mai ales în țările în curs de dezvoltare (29, 30). Evitarea tratamentelor excesive cu antibiotice și a automedicației, prin reglementări medicale stricte și educație la nivel populațional, asigură limitarea câștigării rezistenței la antibioticele uzuale, cu evidente beneficii, la nivel populațional. Dacă Danemarca, având cel mai mic consum de antibiotice în Europa, demonstrează rate reduse de chimiorezistență a pneumococilor, în țări ca Franța și Spania, aflate la antipodul consumului de antibiotice, se constată cele mai mari rate de rezistență pentru același agent patogen (5, 19, 30, 36, 37, 69).

Prevenția specială și specifică. Vaccinurile care sunt disponibile pentru profilaxia pneumoniilor sunt puține în comparație cu numărul impresionant de agenți infecțioși implicați: vaccinarea anti-infecție cu pneumococ, antigripă, anti-*H. influenzae* tip b și antirujeolă. Vaccinarea antigripă și antirujeolă previne pneumonia primară intrainfecțioasă și pe cele bacteriene, secundare, mai frecvente la vîrstnici și, respectiv, la copii malnutriți (5, 6, 19, 28, 56) (vezi capitolele respective).

Vaccinarea anti-infecție cu pneumococ a suscitat interes încă de la descoperirea pneumococului și recunoașterea semnificației lui în pneumonii. Wright este cel care introduce vaccinarea anti-infecție cu pneumococ, folosind un vaccin corpuscular brut, încă din 1911, pe care îl aplică minerilor din Africa de Sud; ulterior, mai mulți autori au evaluat eficacitatea și siguranța acestui vaccin. S-au introdus apoi vaccinurile de tip polizaharidic în variantă bivalentă, tetravalentă, hexavalentă și, în final, cu 14 serotipuri sau 23 de serotipuri, iar grupurile țintă recomandate au fost mereu redefinite (3, 28, 56). Vaccinarea induce la adulți imunocompetenți un răspuns imun umoral energic, cu apariția de IgM și IgG față de cele 23 antigene polizaharidice capsulare, la 5-7 zile de la vaccinare, cu un maxim atins la 12 luni și cu persistență de 5 ani. Cum vaccinurile polizaharidice nu induc apariția celulelor LT cu viață îndelungată, revaccinarea nu crește răspunsul imun notabil, ceea ce face ca indicația de revaccinare la intervale de 5-7 ani să reprezinte o cvasi-primoimunizare necesară, mai ales la vârstnici și la toți imunosupresații. De peste douăzeci de ani se evaluează populațional protecția postvaccinală, apreciată a fi de 60-70% pentru infecția invazivă cu pneumococ. Inițial, s-a considerat că vaccinul este ineficace la copii sub doi ani, datorită polizaharidului capsular vaccinal, care este antigen timoindependent. Introducerea vaccinurilor conjugate (antigenele polizaharidice sunt legate covalent cu o proteină reprezentată de anatoxinele antitetanos sau antidifterie, pneumolizina sau proteina A a pneumococului, alte proteine obținute genetic) asigură constituirea de antigene timodependente care induc memorie imunologică. Administrarea vaccinului conjugat în trei doze, la vârste de sub 18 luni, a indus un bun răspuns imun, iar aplicarea vaccinului conjugat adulților care nu au răspuns adecvat la vaccinul polizaharidic a demonstrat rezultate bune. Strategia de vaccinare anti-infecție cu pneumococ se bazează pe siguranța vaccinării, costul redus și eficacitate. Adulții beneficiari ai vaccinării sunt, în general, cei cu imunocompetență, dar au risc crescut de infecție cu pneumococ și includ: pacienți cu boli cronice pulmonare, cu boli cardiovasculare, diabet zaharat, alcoolism, ciroză hepatică, insuficiență renală, persoane cu pierderi ale lichidului cefalorahidian, alcoolici, persoane de peste 65 de ani ș.a. A doua categorie este reprezentată de persoane care prezintă imunosupresie prin: asplenie funcțională sau anatomică (siclemia, în primul rând), mielomul multiplu, limfomul Hodgkin, infecția cu HIV și transplantații de organe solide. Când condiția clinică este anticipată (de exemplu, splenectomia reglată, curele de chimioterapie, nivelul CD_4 la infectații cu HIV) se alege momentul cel mai potrivit, cel în care răspunsul imun este estimat a fi maxim. La aceste categorii se adaugă grupuri etnice cu riscuri crescute (amerindienii), precum și comunități cu condiții de habitat precare sau cu aglomerație. Creșterea rezistenței pneumococului la antibiotice face rezonabilă

extinderea vaccinării la alte categorii, respectiv vaccinarea persoanelor de peste 60 de ani (55, 56). În condiţii de imunosupresie avansată (stadiul de SIDA şi adulţi cu limfoame), când răspunsul imun postvaccinal este inexistent, administrarea de imunoglobuline normale la intervale de o lună este benefică, marcată doar de costurile ridicate (55).

Imunoglobulina antivaricelo-zosteriană este indicată pacienţilor cu diverse condiţii de imunosupresie pentru a evita pneumonia fulminantă în condiţii de expunere certă. Administrarea de aciclovir sau famciclovir este şi ea benefică, la aceeaşi categorie de pacienţi (5). *Virusul respirator sinciţial* este cauză importantă de deces la prematuri (sub 32 săptămâni de gestaţie), la sugari de sub 6 luni, în sezonul rece, precum şi la copii sub 2 ani, cu displazie pulmonară şi necesar de oxigen suplimentar; se indică imunoglobulină anti-VRS 750 mg/kg i.v. lunar, în perioada noiembrie-aprilie. Merită menţionată dificultatea realizării acestei prevenţii din cauza costului extrem de ridicat şi a necesităţii administrării îndelungate (în primul an de viaţă la prematuri şi până la 60 de luni de viaţă la copiii cu displazie pulmonară) (28).

Antibioticoprevenţia este rareori indicată în pneumoniile comunitare. Tradiţionala prevenţie cu penicilină, din asplenia funcţională sau anatomică, este marcată de problema rezistenţei la penicilină a pneumococului şi de complianţă; de aceea, în primii 3 ani după splenectomie, penicilina V se administrează zilnic, cu câte 125.000x2/zi la copii sub 5 ani şi 250.000x2/zi la cei mari şi adolescenţi (28, 64). Azitromicina (doză unică) la contacţi din focare familiale de pneumonie cu *C. pneumoniae* a demonstrat eficacitate crescută (38).

Pentru anumite condiţii de risc ale nou-născutului, care survin după naşteri premature şi presupun o ruptură prematură de membrane se apelează la antibioticoprevenţia la mamă cu scopul reducerii riscurilor de deces infantil, de detresă respiratorie prin pneumonie şi enterocolită necrotizantă a nou-născutului. Se pot folosi: ampicilină 2 g, administrate la 6 ore i.v., şi eritromicină 250 mg, i.v. la 8 ore, timp de 48 de ore, continuat cu medicaţie orală – amoxicilină 250 mg şi eritromicină 333 mg (1½ tabletă), la interval de 8 ore, timp de 5 zile (28). Profilaxia pneumoniei cu *C. trachomatis* (serotipurile D-K) a sugarului expus perinatal se face fie prin administrare de suspensie de eritromicină 50mg/kg/zi oral în 4 prize, timp de 14-21 de zile, sau suspensie de trimetoprim-sulfametoxazol 40 mg şi, respectiv, 200 mg de două ori pe zi, timp de 14-21 de zile, fie prin control radiografic la 3, 12 sau 18 luni de viaţă şi tratament consecutiv decelării infecţiei (1).

Controlul pneumoniilor comunitare presupune efectuarea anchetei epidemiologice pentru depistarea şi spitalizarea persoanelor cu forme medii şi severe de boală, în secţii obişnuite sau de terapie intensivă, cu aplicarea unui protocol bine standardizat (de tip scor) care include criterii clinice şi evaluarea factorilor de risc individual (21, 22). Raportarea se face numeric, cu puţine indicaţii de individualizare (psittacoza). Epidemiile se raportează la nivel naţional (epidemia de pneumonii cu Hantavirusuri din 1993 din SUA) sau până la nivelul OMS – epidemiile de gripă (19, 46). Izolarea bolnavilor spitalizaţi care sunt eliminatori de pneumococi rezistenţi la penicilină este salutară. Se impune decontaminarea curentă şi terminală a secreţiilor respiratorii (16). Controlul şi supravegherea contacţilor nu au semnificaţie practică în pneumonia cu pneumococ, dar sunt de interes în cea cauzată de *M. pneumoniae* şi *C. pneumoniae,* mai ales în familiile cazurilor primare sau în colectivităţi aglomerate de militari sau tineri (38, 64). Tratamentul în pneumoniile comunitare este dependent de un diagnostic de probabilitate etiologică, bazat pe criterii standardizate clinice şi epidemiologice, care se efectuează conform ghidurilor terapeutice actuale. Asociaţia Europeană de Pneumologie a elaborat în 1998 un ghid terapeutic de primă intenţie în pneumoniile comunitare care recomandă ca *pacienţii trataţi ambulator* să primească penicilină sau aminopeniciline, iar ca tratament alternativ, macrolide, tetracicline, chinolone, streptogramine (linezolid), toate administrate per os; *pacienţii internaţi în secţii obişnuite* să beneficieze de cefalosporine de generaţia II sau III sau ß-lactamine cu inhibitor de ß-lactamaze ± macrolide, iar ca alternative, fluoroquinolonele de generaţia II (ciprofloxacin) sau III (trovafloxacin, levofloxacin)+ clindamicin sau ß-lactamine cu inhibitor de ß-lactamaze, dacă există şi aspiraţie; *pacienţii internaţi în secţii de terapie intensivă* să fie trataţi cu cefalosporine de generaţia II sau III + fluoroquinolone de generaţia II sau III şi rifampicină (22).

Ghidul elaborat de CDC, Atlanta, SUA, emis în anul 2000, oferă următoarea atitudine terapeutică pentru: *pacienţii trataţi ambulator* – macrolide sau doxiciclină sau ß-lactamine (cefuroxim, amoxicilină, amoxicilină-clavulanat, cefprozil p.o.) sau fluoroquinolone p.o.; *pacienţii internaţi în secţii obişnuite* – ß-lactamine (cefalosporine de generaţia III, cum sunt ceftriaxona sau cefotaxima, sau ß-lactamine cu inhibitor de ß-lactamaze, cum este ampicilina-sulbactam, Unasyn) şi macrolide (eritromicina, claritromicina sau azitromicina); *pacienţii internaţi în secţii de terapie intensivă* – ß-lactamine administrate i.v. + macrolide i.v. sau fluoroquinolone i.v. (22).

În privinţa tratamentului pacienţilor care necesită spitalizare, sugestiile sunt numeroase şi includ fie asocieri de ß-lactamine cu macrolide sau fluoroquinolone, fie fluoroquinolone de generaţia III (levofloxacin) în monoterapie. Pentru pacienţi critici şi după identificarea de pneumococi multirezistenţi, vancomicina reprezintă o soluţie terapeutică (64). Ghidul Societăţii Japoneze de pneumologie, emis în anul 2000, indică, în pneumoniile care necesită spitalizare, pentru adulţii fără factori de risc, monoterapia cu fluoroquinolone (injectabil), iar la vârstnicii sau pacienţii cu factori de risc, administrarea de carbapenemii (meropenem sau imipenem), în asociere cu macrolide sau tripla asociere cefalosporine de generaţia III, clindamicină şi macrolide sau tetracicline (19, 22, 64). Aceste orientări terapeutice reflectă dificultatea tratamentului, plurietiologia pneumoniilor şi, nu în ultimul rând, chimiorezistenţa. În epidemii, poate fi necesară închiderea unor colectivităţi aglomerate şi imunizarea cu vaccin anti-infecţie cu pneumococ, întrucât 90% din pneumococii circulanţi sunt incluşi între cele 23 polizaharide capsulare vaccinale (16).

Prevenţia şi controlul pneumoniilor nosocomiale

Prevenţia generală. Recomandările de prevenire a pneumoniilor nosocomiale includ câteva elemente esenţiale: educaţia personalului medical şi aderenţa la aplicarea corectă a măsurilor de control; supravegherea epidemiologică a infecţiilor nosocomiale; întreruperea transmiterii interumane prin respectarea circuitelor din spital (pacienţi, vizitatori, personalul medical, alimentele, lenjeria, medicaţia) şi limitarea intervenţiei factorilor de risc pentru infecţii (45, 70, 71). Se adaugă: spălarea mâinilor, folosirea mănuşilor şi echipamentelor protective pentru personalul medical, utilizarea judicioasă a medicamentelor sedative, a antagoniştilor H_2 (frecvent utilizaţi la pacienţi critici pentru evitarea sângerărilor digestive de stres), a blocantelelor neuromusculare şi a antibioticelor, ridicarea capului paturilor de spital la 35° pentru pacienţii cu risc de aspiraţie, evitarea aspiraţiei voluminoase digestive la pacienţii supuşi intervenţiilor chirurgicale, prin reţinerea acestora de la alimentaţie cu cel puţin 8 ore anterior intervenţiei prin eliminarea lichidului gastric rezidual, utilizarea de agenţi care cresc motilitatea digestivă (metoclopramid, cisaprid) şi reducerea duratei anesteziei (64, 70). Schimbarea frecventă (dar nu sub 48 de ore) a circuitelor de respiraţie ataşate ventilatorului este necesară pentru evitarea celei mai severe pneumonii nosocomiale, asociată ventilaţiei mecanice. Nebulizatoarele, aparatele de aerosoli, analizorii de oxigen, vor fi decontaminate riguros. Pentru evitarea infecţiilor induse bronhoscopic echipamentul trebuie curăţat atent în detergent, imediat după utilizare, apoi tratat cu glutaraldehidă 2% şi, în final, cu apă sterilă sau alcool pentru evitarea contaminării cu micobacterii oportuniste din mediu. Trebuie respectate riguros ariile de plasare a instrumentarului „curat" de cel „murdar", iar bronhoscopia impune protecţie mecanică cu mănuşi, mască, ochelari etanşi şi şorţ impermeabil a celui care o efectuează (64, 70, 71).

Evitarea pneumoniilor asociate gripei sau cu pneumococ, frecvente în serviciile de îngrijire de lungă durată, prezintă mare interes în sezonul epidemic când se va asigura izolarea pacienţilor, vaccinarea antigripă, utilizarea noilor antivirale de tipul zanamivirului sau oseltamivirului (56).

Descoperirea şi neutralizarea elementelor de mediu care reprezintă nişa ecologică pentru *Legionella pneumophila* permit evitarea pneumoniei cu acest agent patogen, îndeosebi acolo unde se practică transplanturi medulare şi de organe. Sistemele de distribuţie a apei se vor trata cu unităţi de ionizare cu ioni de cupru şi argint, care determină ruperea peretelui celular bacterian şi liza bacteriei. În funcţie de situaţie, se pot folosi spălările cu jet de apă, la temperaturi de 60-77°C (sunt bactericide) timp de câteva zile, urmate de pulverizări ale capetelor distale ale sistemelor de distribuţie cu apă fierbinte timp de 30 de minute. Ultravioletele sunt utile dacă este necesară decontaminarea pe o arie restrânsă. Izolarea cazurilor nu se impune, dar sunt necesare precauţiile uzuale pentru pacienţii cu afecţiuni ale aparatului respirator (10, 12, 14, 15, 20, 23).

Prevenţia specială şi specifică. Risc major pentru infecţii nosocomiale prezintă starea de neutropenie, cu scăderea numărului de granulocite sub 500/µl, mai ales când aceasta se produce brutal şi durata granulocitopeniei este de peste 7 zile. Modificările în flora endogenă şi colonizarea cu germeni de spital sunt favorizate de boala preexistentă, de utilizarea de antibiotice şi de procedurile diagnostice şi terapeutice invazive. Cel mai frecvent întâlniţi sunt: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa*, stafilococi coagulazo-negativ, streptococi alfa hemolitici şi *Stafilococcus aureus*; fungii sunt reprezentaţi de *Candida albicans, C. tropicalis, Aspergillus fumigatus* şi *flavus*. Toate aceste considerente, de situs de infecţie, agenţi infecţioşi implicaţi probabil şi riscurile corelate cu disfuncţia imună, au condus la variate încercări de prevenţie a infecţiilor la gazde imunocompromise (28, 56).

Cele mai simple, dar eficiente măsuri prevenţionale includ decontaminarea mâinilor şi limitarea intervenţiei florei din mediul ambiant prin: consum de alimente prelucrate termic, fără fructe, legume crude şi lactate, evitarea surselor de *Legionella* şi *Aspergillus* prin sisteme de filtrare a aerului şi purificarea apei; mediul protectiv total (sterilitate absolută, inclusiv alimentele), asigurat temporar pentru pacienţii cu imunosupresie severă şi receptorii de transplanturi. Prevenţia specială, după caz, cu antibiotice, antivirale sau antifungice, este necesară pentru pacienţii cu granulocitopenie, iar antibioticele se rezervă pentru pragul de 500 celule/µl, şi durata declinului de peste 7 zile. Decontaminarea selectivă se foloseşte în scopul supresării florei intestinale aerobe cu prezervarea celei anaerobe, astfel reducându-se riscul de colonizare cu noi microorganisme. Cele mai utilizate sunt preparatele TMP-SMZ (320 mg TMP la 12 ore p.o.) sau fluoroquinolonele (norfloxacin sau ofloxacin 400 mg la 12 ore sau ciprofloxacin 500 mg la 12 ore) (28). Prevalenţa crescută a infecţiilor fungice în imunosupresiile severe impune, în anumite situaţii, utilizarea prevenţiei cu antifungice: poliene (amfotericina B), triazole (ketoconazol, itraconazol) şi imidazoli (fluconazol, clotrimazol-topic).

Prevenţia infecţiilor cu virusuri poate beneficia de administrarea de aciclovir, amantadină sau ganciclovir. La pacienţii cu neutropenie se asigură creşterea rezistenţei la infecţii prin imunizări (anterioare perioadei de imunosupresie), imunoglobuline cu administrare i.v., totale sau specifice) şi factori de stimulare granulocitară sau transfuzii cu granulocite. Pentru persoanele care se apreciază că vor dezvolta imunosupresie, se recomandă vaccinurile antipneumococ, antivaricelo-zosterian (numai în perioada de remisie şi după testare serologică, pentru că 71-93% din cei fără antecedente de varicelă sunt imuni) şi antigripă (28). Beneficiarii transplantului de organe prezintă risc de infecţie, astfel că aproape 80% dintre ei semnalează cel puţin un episod semnificativ în primul an după transplant. Provenienţa germenilor este, în primul rând, endogenă, de la nivelul situsurilor expuse mediului exterior sau prin reactivarea, datorită imunosupresiei, a unor infecţii latente/persistente. Surselor exogene sunt multiple şi pot fi asociate cu donatorii de organe şi ţesuturi. Se vor evita, cu precădere, utilizarea de organe infectate cu virusul EB şi CMV. Transplantul de ficat necesită pre- şi periintervenţional decontaminarea tubului digestiv, pacienţii cu fibroză chistică primesc peritransplant pulmonar antibiotice eficiente faţă de agenţii infecţioşi de la nivelul tractului respirator.

Infecţiile bacteriene care pot să apară la receptorii de transplanturi sunt mai frecvente la nivelul tractului urinar, pulmonar, intraabdominal şi la nivelul pielii şi survin, mai ales, în primele 4 luni de la intervenţie (28, 56).

Pneumoniile bacteriene survin, cel mai frecvent, în primele zile postintervenţional, la aproximativ 4% din totalul receptorilor, cu o rată scăzută (1-2%) în cazul transplantului renal şi maximă în cel pulmonar (22%), însoţite însă de un indice de mortalitate ridicat (20-60%). Cel mai frecvent implicate sunt bacteriile Gram negativ (*Pseudomonas* spp.), dar, deseori, etiologia este pluribacteriană şi posibil asociată cu *Candida* spp. şi virusul citomegalic. În cazul transplantului pulmonar, când se constată o imunosupresie înaltă, deseori este prezentă fibroza chistică, cu infecţii cauzate de bacterii plurirezistente (*Burkholderia cepacia*) (75). Ca măsuri de prevenţie, se include observaţia atentă în primele 6 luni, drenajul repetat al sinusurilor, bronhoscopii precoce şi culturi repetate din prelevate. Se poate practica vaccinarea anti-infecţie cu pneumococ, anti-meningococ şi faţă de *H. influenzae* tip b, pretransplant, indiferent dacă se practică sau nu splenectomia (care scade riscul de leucopenie la administrare de azathioprină). În etiologia infecţiilor tardive respiratorii (la peste 3 luni după transplant), pot fi prezenţi: *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Chlamydia trachomatis*, precum şi germeni identificaţi, în general, la gazde imunocompromise: *Listeria* spp., *Nocardia* spp., *Pneumocystis carinii, Legionella* spp. şi *Mycobacterium tuberculosis*. Prevenţia infecţiilor tardive ale aparatului respirator, în care *Legionella* spp. este relativ frecvent implicată, dar dificil diagnosticată (*L. pneumophila* se identifică până la 15% din cazurile de pneumonie cu spitalizare, chiar şi în populaţia generală) se face cu eritromicină şi TMP-SMZ (21, 28, 45, 56). Dintre *infecţiile cu virusuri*, se remarcă cele cu herpesvirusuri, care survin în perioadele de maximă imunosupresie de după transplant şi din timpul tratamentelor antirejet, fie prin reactivare, fie prin achiziţie din spital. Virusul citomegalic (CMV) este cel mai întâlnit patogen viral la receptorii de transplant de organe, având un impact negativ semnificativ asupra grefelor şi supravieţuirii pacienţilor. Deşi survin la 50-90% din cazuri, ca infecţii asimptomatice sau benigne, demonstrate serologic, aceste infecţii pot fi severe în 10-35%, în transplantul hepatic, cardiac şi pulmonar. Infecţia cu CMV poate fi o reactivare, o infecţie primară sau suprainfecţie şi riscă să apară la 1-4 luni după transplant, cele mai severe forme fiind infecţiile primare. Prevenţia acestor infecţii de temut este centrată pe evitarea infecţiei primare prin donare de organe şi sânge de la persoane seronegative pentru CMV, folosirea vaccinului viu atenuat (tulpina Towne), administrarea de imunglobuline specifice anti-CMV (după transplant şi mai multe luni ulterior) şi chimioprevenţie cu aciclovir (i.v. post transplant medular sau oral după transplante de organe solide) sau ganciclovir (recent s-au introdus şi forme orale) (27, 55). Virusul varicelo-zosterian cauzează mai ales herpes zoster, dar copiii şi adulţii neimuni pot face forme severe de varicelă însoţite de complicaţii grave ca encefalita sau pneumonia. Prevenţia se bazează pe administrarea de imunoglobuline specifice cât mai precoce după contactul infectant sau administrarea vaccinului viu atenuat varicelo-zosterian, înainte de instalarea imunosupresiei (pretransplant).

Dintre *infecţiile cu protozoare şi parazitare*, reţine atenţia prin gravitate pneumocistoza şi impune tratament prompt urmat de terapie supresivă pe viaţă cu TMP-SMZ. Prevenţia cu TMP-SMZ la imunosupresaţi a redus semnificativ incidenţa infecţiei cu *Pneumocystis carinii.*

Transplantul de măduvă implică cele mai înalte niveluri de imunosupresie, iar strategia de prevenţie se referă la: evitarea expunerii la surse de agenţi patogeni; reconstituirea imunităţii prin imunoglobuline, vaccinare şi factori de creştere; chimioprevenţie în perioadele de mare risc; antibioterapie de primă intenţie (empirică) precoce, în afecţiuni presupus infecţioase.

Imunodeficienţele congenitale beneficiază de imunoprevenţie şi chimioprevenţie, care au schimbat radical şansele de supravieţuire. Imunodeficienţele primare sunt relativ rare (1/10.000 de născuţi vii), predomină cele umorale (50%) şi combinate (umorale şi celulare – 20%), de fagocitoză (20%) sau celulare (8%). Printre cele mai frecvente sau severe sunt: imunodeficienţa combinată severă (autozomal recesivă), sindromul Wiskott-Aldrich, ataxia-teleangiectazia, sindromul DiGeorge, boala granulomatoasă cronică, sindromul Down. Măsurile generale de prevenţie valabile pentru toţi pacienţii cu imunodeficienţe presupun: evitarea contactului cu persoane bolnave; drenaj postural şi kinetoterapie la pacienţii cu pneumonie; evitarea vaccinurilor vii (vaccinul antipolio oral nu se administrează nici la contacţii familiali); imunizarea riguroasă a tuturor contacţilor apropiaţi; iradierea tuturor produselor de sânge (3.000-5.000 rad) înainte de administrare pentru evitarea bolii grefă contra gazdă; transfuzii de la donatori CMV-seronegativi sau eritrocite filtrate de leucocite; evitarea splenectomiei; tratamentul infecţiilor minore cu antibiotice pentru evitarea complicaţiilor şi a formelor severe; administrarea de agenţi potenţatori imuni (factor stimulator granulocitar G-CSF, vitamina C în doze mari 1-2g/zi, IFN gama) (16, 28, 56).

Controlul pneumoniilor nosocomiale. Alegerea tratamentului depinde de caracteristicile clinice, de factorii de risc, de includerea sau nu într-un focar epidemiologic, de manoperele medicale realizate anterior şi de aspectele microbiologice. De primă intenţie se utilizează: în formele precoce uşoare sau moderate şi în absenţa factorilor de risc cefalosporine de generaţia III sau ampicilina-sulbactam; în formele moderate tardive – cefalosporine de generaţia III sau ampicilină-sulbactam ± aminoglicozide sau ciprofloxacină ± aminoglicozide; forme severe asociate ventilaţiei sau la pacienţi din secţii de terapie intensivă – piperacilină şi aminoglicozide ± vancomicină sau carbapenemi (meropenem sau imipenem) + aminoglicozide ± vancomicină (64, 70, 71).

Bibliografie

1. *** *Guidelines for the management of sexually transmited infections*; OMS, 2001, 1-14.
2. Abele-Horn M., Busch U., Nitzschiko H. *et al.*: Molecular approaches to diagnosis of pulmonary diseases due to *Mycoplasma pneumoniae*; *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 548-51.
3. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices; *MMWR*, 1997, 46, RR-8, 1-24.
4. Babl F.E., Pelton S.I., Theodore S., Klein J.O.: Constancy of distribution of serogroups of invasive pneumococcal isolates among children: experience during 4 decades; *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, 1155-1161.
5. Baldwin D.R., MacFarlane J.T.: Community acquired pneumonia. În: *Infectious diseases*; Armstrong D.A., Cohen J. (coord.), prima ediție, Mosby, 1999, 1-10.
6. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. *et al.*: Practical guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults; *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 31, 347-382.
7. Berntsson E, Lagergard T, Strannegard O, Trollfors B.: Etiology of community-acquired pneumonia in out-patients; *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1986, 5, 446-447.
8. Birtles R.J., Harrison T.G., Samuel D., Taylor A.G.: Evaluation of urinary antigen ELISA for diagnosis *Legionella pneumophila* serogroup 1 infection; *J. Clin. Pathol.*, 1990, 43, 685-690.
9. Blasi F., Cosentini R., Tarsia P.: *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections; *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2000, 13, 161-164.
10. Blatt S.P., Parkinson M.D., Pace E. *et al.* Nosocomial legionnaires' disease; Aspiration as a primary mode of transmission; *Am. J. Med.*, 1993, 95, 16-22.
11. Bocsan I.S.: Epidemiologia generală a infecțiilor acute respiratorii. În: *Epidemiologie practică*; sub red.: I.S. Bocşan, Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu", 1999, 223-225.
12. Boswell T.C.J., Kudesia G.: Seropositivity for *Legionella* in *Campylobacter* infection; *Lancet*, 1992, 339, 191-192.
13. Breese Hall C., McCarthy C.A.: Respiratory sincitial virus. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R., ediția a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1782-1801.
14. Breiman R.F., Butler J.C.: Legionnaire's disease: clinical, epidemiological and public health perspectives; *Semin. Respir. Infect.*, 1998, 13, 84-89.
15. Cabrini Delaney B.S.: *Legionella pneumophila.* În: *Use and interpretation of laboratory tests in infectious disease*; Peter J.B. (coord.), ediția a V-a, Specialty Laboratories 1998, 154-156.
16. Chin J.: Pneumonia. În: *Control of communicable diseases – Manual*; Chin J. (coord.), ediția a XVII-a, American Public Health Association, 2000, 387-397.
17. Couch R.B., Cate T.R., Chanock R.M.: Infection with artificially propagated Eaton agent; *JAMA*, 1964, 187, 442-446.
18. Denny F.W., Clyde W.A., Glezen W.P.: *Mycoplasma pneumoniae* disease: clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology and control; *J. Infect. Dis.*, 1971, 123, 74-92.
19. Donowitz G.R., Mandell G.L.: Acute pneumonia. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 717-742.
20. Edelstein P.H., Mezer R.D., Finegold S.M.: Laboratory diagnosis of infections caused by *Legionellae*; *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1987, 6, 4-10.
21. Fein A., Grossman R., Ost D., Farber B., Cassiere H.: *Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections*; prima ediție, Professional Communications Inc. 1999.
22. File T.M.: Community acquired pneumonia – New guidelines for management; *Cur. Opin. Inf. Dis.*, 2001, 14, 161-164.
23. Fiore A.E., Nuorti J.P., Levine O. *et al.*: Epidemic legionnaire's disease two decades later: old sources, new diagnostic methods; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 426-433.
24. Foy H.M., Graystone J.T., Kenny G.E. *et al.*: Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infection in families; *J. Am. Med. Assoc.*, 1966, 197, 859-866.
25. Foy H.M., Kenny G.E., McMahan R. *et al.*: *Mycoplasma pneumoniae* in the community; *Am. J. Epidemiol.*, 1971, 93, 55-67.
26. Foy H.M.: *Mycoplasma pneumoniae*. În: *Bacterial infections of humans – Epidemiology and Control*; Evans A.S., Brachman P.S. (coord.), ediția a II-a, Plenum Publishing Corporation, New York, Londra, 1991, 443-465.
27. Fraser D.W.: Legionellosis. În: *Bacterial infections of humans – Epidemiology and Control*; Evans A.S., Brachman P.S. (coord.), ediția a II-a, Plenum Publishing Corporation, New York, Londra, 1991, 333-347.
28. Gellin B.: Prevention and chemoprophylaxis. În: *Infectious diseases*; Armstrong DA, Cohen J. (coord.), prima ediție, Mosby, 1999, 421- 426.
29. Graham N.M.H.: The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global prospective; *Epidemiol. Rev.*, 1990, 12, 149-178.
30. Graham N.M.H.: The epidemiology of acute respiratory infections. În: *Infectious disease epidemiology – theory and practice*; Nelson K.E., Williams C.M., Graham N.M.H. (coord.), Aspen Publications, 2000, 439-470.
31. Hausdorff W.P., Bryant J., Paradiso P.R., Siber G.R.: Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, part I; *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 30, 100-121.
32. Houston M.S., Silverstein M.D., Suman V.J.: Community-acquired lower respiratory tract infection in the elderly: a community-based study of incidence and outcome; *J. Am. Board. Fam. Pract.*, 1995, 8, 347-56.

33. Jackson L.A., Grayston J.T.: *Chlamydia pneumoniae*. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2007-2014.
34. Jacobson L.B., Longstreth G.F., Edington T.S.: Clinical and immunologic features of transient cold agglutinin hemolityc anemia, *Am. J. Med.*, 1973, 54, 514.
35. Jansson E., von Essen R., Tuuri S.: *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Helsinki 1962-1970; *Scand. J. Infect. Dis.*, 1971, 3, 51-54.
36. Jokinen C., Heiskanen L., Juvonen H. *et al.*: Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in Estern Finland; *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, 1141-1154.
37. Jokinen C., Hesikanen J.T., McCracken J.S. *et al.*: Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community; *Lancet*, 1987, i, 671-674.
38. Klasner J.D., Passaro D., Rosenberg J.: Enhanced control of an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* penumonia with azitromycin prophylaxis; *J. Infect. Dis.*, 1998, 177, 161-166.
39. Kleemola M.S.R., Karjalainen J.E., Raty R.K.H.: Rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection: Clinical evaluation of a commercial probe test; *J. Infect. Dis.*, 1990, 162, 70-74.
40. Klugman K.P., Feldman C.: *Streptoccocus pneumoniae* respiratory infections; *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2001, 14, 173-179.
41. Koide M., Saito A., Kusano N., Tateyama M. *et al.*: Relation between the polimerase chain reaction and the indirect fluorescent antibody method in the diagnosis of *Legionella* infection, *Clin. Infect. Dis.*, 1996, 23, 656-657.
42. Koide M., Saito A.: Diagnosis of *Legionella pneumophila* infection by polimerase chain reaction; *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 199-201.
43. Koppes G.M., Ellenbogen C., Gebhart R.J.: Group Y meningococcal disease in United States Air Force recruits; *Am. J. Med.*, 1977, 62, 661-666.
44. La-Leao R., Tomasz A., Sanches I.S. *et al.*: Carriage of internationally spread clones of *Streptococcus pneumoniae* with unusual drug resistance patterns in children attending day care centers in Lisbon, Portugal; *J. Infect. Dis.*, 2000, 182, 1153-1160.
45. MacFarlane J.T., Baldwin D.: Hospital acquired pneumonia. În: *Infectious diseases*; Armstrong D.A., Cohen J. (coord.), prima ediţie, Mosby, 1999, 2, 28, 1-10.
46. Madhumita P.: Hantaviruses. În: *Use and interpretation of laboratory tests in infectious diseases*; Peter J.B. (coord.), ediţia a V-a, Specialty Laboratories, 1998, 96-97.
47. Marrie TJ.: Community-acquired pneumonia in the elderly; *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 31, 1066-1078.
48. McDade J.E., Shepard C.C.: Virulent to avirulent conversion of Legionnaire's disease bacterium (*Legionella pneumophila*) – Its effect on isolation techniques; *J. Infect. Dis.*, 1979, 139, 707-711.
49. McMillan J.A., Sandstrom C., Weiner L.B. *et al.*: Viral and bacterial organisms associated with acute pharyngitis in a school-aged population; *J. Pediatr.*, 1986, 109, 747-752.
50. *MMWR*: Sustained transmission of nosocomial Legionnaires' disease Arizona and Ohio; 1997, 46 (19), 416-421.
51. *MMWR.*: Case definitions for public health surveillance. Atlanta, 1990, 39, 18-19.
52. *MMWR*: Legionnaires' disease associated with pottery soil California, Oregon and Washington, May-June 2000, .2000, 49 (34), 777-778.
53. Monto A.S.: Acute respiratory infections. În: *Public health and preventive medicine*; Last J.M., Wallace R.B. (coord.), ediţia a XIII-a, Maxcy-Rosenau-Last Appleton-Lange, 1992, 125-130.
54. Mortos J.A., Ferrer M., Torres A. *et al.*: Specificity of quantitative cultures of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients; *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 161, A 276-A278.
55. Musher D.M.: *Streptococcus pneumoniae*. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2128-2146.
56. Orenstein W.A., Wharton M., Bart K.J., Hinman A.R.: Immunization. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 3207-3234.
57. Pallares R. *et al.*: Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain; *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 474-478.
58. Parker F., Jolliffe L.S., Finland M.: Primary atypical pneumonia: report of eight cases with autopsies; *Arch. Pathol.*, 1947, 44, 581-608.
59. Pfaller M.A: Laboratory diagnosis of infections due to *Legionella* species: practical application of DNA probes in the clinical microbiology laboratory; *Laboratory medicine*, 1988, 19, 301-304.
60. Pinner R.W., Teutsch S.M., Simonsen L *et al.*: Trends in infectious diseases mortality in the United States; *JAMA*, 1996, 275, 189-193.
61. Plouffe J.F., File T.M.: Update of *Legionella* infections; *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 1999, 12, 127-132.
62. Principi N., Esposito S., Blasi F., Allegra L. and Mowgli Study Group: Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections, *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, 1281-1289.
63. Racoosin J.A., Whitney C.G., Conover C.S., Diaz P.S.: Serogroup Y meningococcal disease in Chicago, 1991-1997; *JAMA*, 1998, 280, 2094-2098.
64. Reese R.E., Betts R.F., Gumustop B.: Pneumonia. În: *A handbook of antibiotics*; ediţia a III-a, Ed. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, 2000, 39-72.
65. Ruf B., Schermann D., Horbach I. *et al.*: Prevalence and diagnosis of *Legionella pneumonia:* a 3-year prospective study with emphasis on application of urinary antigen detection; *J. Infect. Dis.*, 1990, 162, 1341-1348.

66. Ruiz-Gonzales A., Falguera M., Nogues A., Rubio-Caballero M.: Is *Streptoccocus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology?; *Am. J. Med.*, 1999, 106, 385-390.
67. Rytel M.W.: Primary atypical pneumonia: Current concepts; *Am. J. Med. Sci.*, 1964, 247, 118-138.
68. Saravolatz L.D., Arking L., Wentworth B., Quinn E.: Prevalence of antibody to Legionnaires' disease bacterium in hospital emplozees; *Ann. Intern. Med.*, 1979, 90, 601-603.
69. Schmitz F.J., Perdikouli M., Beeck A. *et al.*: Molecular surveillance of macrolide, tetraciclyne and quinolone resistance mechanisms in 1191 clinical European *Streptococcus pneumoniae* isolates; *Intl. J. Antimicrobial. Agents*, 2001, 433-437.
70. Steger A., Tablan C., Craven E.: Preventing nosocomial pneumonia: guidelines for health care workers. În: *Saunders infection control. The experts guide to the guidelines*; Abrutyn E., Goldman D.A., Scheckler W.E. (coord.), ediția a II-a, W.B. Saunders Company, 2001, 269-279.
71. Strausbaugh L.J.: Nosocomial respiratory infections. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediția a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 3020-3028.
72. Şuteu O.: Infecţiile nosocomiale. În: *Epidemiologie practică*, sub red.: I.S. Bocşan, Ed Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 1999, 350-384.
73. Tew J., Calenoff L., Berlin B.S.: Bacterial or nonbacterial pneumoniae: accuracy of radiografic diagnosis; *Radiology*, 1977, 124, 607-612.
74. Tsai T.F. and Fraser D.W.: The diagnosis of Legionnaires' disease; *Ann. Intern. Med.*, 1978, 89, 413-414.
75. Vartivarian S., Anaissie E.: *Stenotrophomonas malthophilia* and *Burkholderia cepacia*. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 2335-2338.
76. Wenzel R.P., Craven R.B., Davies J.A. *et al.*: Field trial on an inactivated *Mycoplasma pneumoniae* vaccine: Vaccine efficacy; *J. Infect. Dis.*, 1976, 134, 571-574.
77. Wilkinson H.W., Fikes B.J., Cruce D.D.: Indirect immunofluorescence test for serodiagnosis of Legionaires' disease: Evidence for serogroup diversity of Legionaires' disease bacterial antigens and for multiple specificity of human antibodies; *J. Clin. Microbiol.*, 1979, 9, 379-383.
78. Winstead M.J., McKinsey D.S., Tasker S. *et al.*: Meningococcal pneumonia: Characterization and review of cases seen over the past 25 years; *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 30, 87-94.
79. Zuraleff J.J., Yu V.L., Shonnard J.W. *et al.*: Diagnosis of Legionnaires' disease; *J. Am. Med. Assoc.*, 1983, 250, 1981-1985.

Riscul de infecție a călătorilor

Constantin Ciufecu

Date generale

Deplasările persoanelor receptive din zonele cu circulaţie redusă, uneori controlată, a agenţilor patogeni în alte zone geografice cu o circulaţie intensă microbiană s-au soldat de regulă cu îmbolnăviri, cu transportul şi difuziunea germenilor la întoarcerea în zone indemne de prezenţa acestora, pe de o parte, iar pe de alta, cu introducerea în zonele vizitate a unor specii, variante, mutante etc., patogeni vehiculaţi şi introduşi în zonă de călători. Prin persoane care se deplasează (călători), din punct de vedere epidemiologic, înţelegem nu numai ceea ce se considera până nu demult, şi anume turişti, cu voiajurile lor limitate în timp, ci şi mişcările, indiferent de durată şi distanţe, ale persoanelor antrenate în afaceri, comerţ internaţional, spectatori, sportivi, oameni politici, emigranţi, manevre militare, pelerinaje, muncitori temporari, misionari, populaţii calamitate natural etc. Deplasările înregistrate anual pe glob se ridică la cifre impresionante (anual sunt transportaţi pe calea aerului peste 1 miliard de călători, cu creşteri prognozate de 5% de la un an la altul), viteza şi distanţa fiind fără precedent. Între 1949 şi 1990, numărul total al turiştilor a crescut de la 26 la 429 milioane, iar numărul total al celor care au călătorit, numai pe calea aerului, de la 31 milioane (1949) la 160 milioane (1990). Destinaţiile călătorilor sunt mai numeroase, ca şi excursiile combinate („package tour"). Rata atacului este diferită, predomină boala diareică acută şi infecţiile aparatului respirator, înregistrând procente chiar de peste 70%. Vârstele cele mai afectate sunt cele ale tinerilor, riscul fiind cu atât mai mare cu cât diferenţele climatice şi culturale sunt mai importante. Consecinţele acestor deplasări, adevărat brasaj al populaţiilor, privesc nu numai călătorii, ci şi populaţiile vizitate şi chiar ecosistemul local.

Deplasările impuse de dezvoltarea comerţului internaţional oferă o bază fără precedent a amestecului diverselor grupuri cu fond genetic comun, în combinaţii şi în proporţii necunoscute. Dacă la această mişcare masivă adăugăm şi influenţa concomitentă a modificărilor social-politice, climatice, ambientale şi tehnologice, acceptăm afirmaţia după care deplasarea populaţiilor reprezintă o forţă potentă care îşi exercită influenţa în apariţia emergenţei, reemergenţei şi a difuziunii agenţilor patogeni. Deplasările umane au stat la originea multor epidemii care au influenţat şi modelat societatea umană. Variola s-a răspândit din Orient în Europa, un ultim exemplu fiind epidemia din Iugoslavia (1970, 174 cazuri, 35 decese), transmisă printr-un

pelerin contaminat la Bagdad; pesta prin activitățile cruciaților a invadat Europa, cu mari epidemii devastatoare (30-60% decese). Exemplul invers, al exportului devastator din Europa în Lumea Nouă a unor boli ca rujeola, gripa, variola, parotidita epidemică, tuberculoza, inexistente în respectiva zonă geografică se completează cu exportul către Europa a sifilisului. Agenții patogeni sunt vehiculați de cei care se deplasează, deoarece aceştia fac parte din flora microbiană a fiecărui individ, uneori intervenind şi artropodele vectoare (păduchi, purici). Exemple recente de mecanisme şi căi de transmitere eficace sunt constituite de difuziunea globală a virusului hepatitei B, a virusului HIV, a micobacteriei tuberculoase, a salmonelelor nesistemice ş.a. Holera, în cea de a 7-a pandemie, colonizează cu cazuri sporadice, focare epidemice şi cu endemie aproape tot globul, din 1961 şi până în prezent. Focare de meningită cerebrospinală epidemică au fost semnalate după pelerinajele la Mecca din anii 1988 şi 1989, în Africa Subsahariană, iar în 2000, până în țările vestice ale Europei.

În bagajul microbiologic al fiecărui călător sunt transportate tulpini mutante, virulente sau polirezistente (exemplul unei tulpini de *Klebsiella* polirezistentă, vehiculată de o călătoare din Bahrein în Anglia). Ceea ce guvernează îmbolnăvirea şi apariția de focare depinde atât de receptivitatea individuală, zestrea genetică, istoria proprie, imunitate etc., cât şi de caracteristicile biologice ale agentului patogen, supraviețuirea şi căile de transmitere, impactul final depinzând atât de agent, cât şi de populația gazdă.

Din ce în ce mai des este semnalat mijlocul de transport ca loc al contactului, între surse şi receptivi, urmat de constituirea focarului epidemic. Pe întreaga durată a călătoriei, călători de diverse proveniențe se deplasează în spații relativ închise (tren, vapor, avion, autocar), în strânsă proximitate, ore, zile, după care la destinație se împrăştie la distanțe şi locuri diferite. Transportul a sute de călători, fie cu vaporul, fie cu avioanele, constituie habitate mici, temporare, excelente pentru transmiterea virusurilor gripei, a vibrionului holerei sau, mai ales, dat fiind sistemul de condiționare şi presurizare a aerului, a legionelelor patogene pentru om. Înseşi mijloacele de transport pot vehicula agenți patogeni. Aşa s-a constituit epidemia de holeră din Chile, care a avut ca punct de plecare apa de balast contaminată încărcată în Marea Galbenă şi descărcată în portul chilian. A fost izolat *V. Cholerae* 0:1 din apa de balast, apa din cala cargoului, în apele uzate a trei cargouri, din 14 investigate, ancorate în golful Mexic (itinerar: Brazilia, Columbia, Chile).

Vectori, ca anofelul african (malarie), anofelul *Albopictus* (febra galbenă), virusul *La Crosse*, virusul encefalitei ecvine de Est, au fost introduşi în Brazilia, respectiv SUA, prin cargouri. Țânțarii sunt prezenți în avioanele de lungă distanță (prezenți în 24 din 67 avioane cercetate la Londra), fiind la originea cazurilor de „malarie de aeroport" (1-5 km în jurul aeroporturilor). Sunt citate, de asemenea, supraviețuiri ale țânțarilor, muştelor şi gândacilor la –42°C, după un zbor de 6-9 ore. Deplasările oamenilor şi bunurilor au loc simultan cu alte condiții favorizante (îmbătrânirea populației, imunosupresia terapeutică sau infecțioasă, protezele, poluanții ambientali, sărăcia, aglomerația, stresul, expunerea la UV, tehnologiile actuale), influențând emergența, reemergența şi difuziunea agenților patogeni.

Agenți patogeni. Aspecte clinico-epidemiologice

Agenții patogeni sunt reprezentați de virusuri, bacterii, protozoare, fungi, fiecare cu caracteristicile biologice, de antigenitate, de inducere a protecției imune, de supraviețuire, de sensibilitate la acțiunea agenților etiotropi şi a decontaminanților, de posibilitățile de diagnostic etc. Procesul epidemiologic caracteristic fiecărei entități microbiene se manifestă sporadic, cu focare epidemice, în anumite cazuri endemicizându-se (holera în Africa). Teoretic, ori de câte ori agentul, vectorii, gazda, factorii favorizanți îndeplinesc anumite criterii, infecția se instalează, evoluând asimptomatic sau cu manifestări clinice şi severitate variată. Nu întotdeauna condițiile necesare sunt întrunite la nivel individual, ceea ce se traduce prin incidențe diferite, variabile. Orice agent patogen îşi poate deci manifesta capacitatea de a induce boala în condițiile cunoscute ale călătoriilor etc. Există zone geografice pe glob care se caracterizează prin climat cald (tropical, subtropical, mediteranean), condiții de sanitație şi standarde socioeconomice precare şi printr-o morbiditate ridicată prin boala diareică, mai ales la copii, ceea ce subliniază o circulație intensă a agenților infecțioşi care produc diareea. Pentru cei din afara respectivelor zone geografice care se deplasează în acestea, riscul de a contracta boala diareică acută este mare, proporțional cu intensitatea cu care agenții în cauză circulă. Receptivitatea celor care pătrund în zonă, indiferent de vârstă, este mare prin comparație cu a localnicilor, datorită rezistenței câştigate a acestora prin treceri repetate prin boală, întreținute în timp prin „revaccinări" subinfectate, naturale. Acest tip de diaree este cunoscută şi sub numele de „diaree a turiştilor", dată fiind frecvența ei. Agenții patogeni care intervin în proporții ce pot varia de la o zonă la alta sunt: *E. coli*, mai ales patotipul enterotoxigen (50-70%); *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Giardia* (2-8%) şi diverse virusuri (4-7%). Afecțiunile pe care le produc se manifestă după o incubație de zeci de ore, cu diaree apoasă şi vărsături. Incidența diareei apoase, după un sejur de o lună, se poate ridica la 60%, față de 3% a celei muco-sangvinolente. Diareea persistentă, recurentă, care apare după întoarcerea acasă, este de regulă determinată de protozoare şi helminți. Durata de 2-3 zile a diareei face necesar diagnosticul diferențial cu episoadele diareice de foarte scurtă durată, determinate de abuzul de alimente locale şi alcool, consumate pe fondul oboselii şi al schimbării regimului alimentar.

„Diareea turiştilor" poate apărea şi în zonele temperate cu condiții de sanitație precară, în proporție însă de doar 10-15%, față de 40-70%. Astfel, cu ocazia unui voiaj în Grecia, s-au îmbolnăvit 224 turişti englezi care au locuit în acelaşi hotel. În 31% din cazuri s-au izolat: *Giardia* (83%); *Cryptosporidium parvum* (16%); *Campylobacter* spp. (6%); *Salmonella* spp. (4%); *Entamoeba hystolitica* (3%) şi rotavirus (1%). Calea de transmitere a fost reprezentată de apa potabilă contaminată, utilizată la reconstituirea sucurilor de fructe şi spălarea paharelor. Investigarea unui grup de 322 turişti cu diaree în Jamaica a evidențiat o incidență de 23,6%, cu o structură etiologică din care nu lipsea *E. coli enterotoxigenic*,

rotavirusul şi salmonelele. În SUA, 40% din militarii unei unităţi, care au participat la un exerciţiu de 3 săptămâni în Thailanda, au prezentat diaree, cei mai mulţi în primele două zile, cu o durată de 3-6 zile.

„Diareea turiştilor" a fost înregistrată, de asemenea, cu ocazia unor croaziere, determinată de *E. coli enterotoxigen*, vehiculat prin apă contaminată (mai ales băuturi nealcoolizate, servite cu cuburi de gheaţă). *Shigella* determină sindromul dizenteric, dar în faza iniţială mulţi călători prezintă diaree apoasă determinată de enterotoxinele Sh.ET-1 şi Sh.ET-2, prezente până la 60-78% din cazurile confirmate bacteriologic. Mult mai rar se înregistrează prezenţa *E. coli enteroagregativ* alături de alţi germeni, aşa cum o semnalează, în 1998, un studiu retrospectiv de tip caz-martor efectuat pe turişti spanioli, când s-au izolat 23 de tulpini din lotul de 165 cazuri de diaree şi 4 de la 165 martori. Se poate concluziona că „diareea turiştilor" constituie oriunde şi oricând un risc de dimensiuni variabile, care însă, în majoritatea cazurilor, poate fi evitat prin consumul de apă şi alimente necontaminate (evitarea consumului din surse ambulante, stradale etc.). Mişcarea internaţională a indivizilor, a populaţiei şi a produselor reprezintă factorul major asociat cu emergenţa şi reemergenţa bolilor infecţioase, cu creştere proporţională, cu intensificarea călătoriilor şi a comerţului global, cu comportamentul şi activităţile riscante ale turiştilor şi cu rolul demonstrat al unor germeni pe care-i poartă când revin acasă (*V. cholerae* 0:1, *V. cholerae* 0:139 Bengal etc.).

Din multiplele exemple pe care ni le oferă literatura de specialitate amintim seroconversia faţă de virusul Denga semnalată în cazul călătoriilor în ţările tropicale, unde aceasta este endemică în zone în care trăieşte 40% din populaţia globului şi care a variat între 6,9 şi 65% din numărul total al călătorilor care au prezentat febră la întoarcere. În Israel, denga se situează pe locul doi, după malarie, în ce priveşte spitalizările la un număr de 40.000 turişti anual, fiind astfel cea mai comună boală vehiculată de ţânţari printre tinerii călători cu sejururi mai lungi în Asia de sud-est. Tifosul murin, determinat de *Rickettsia typhi*, a fost recent semnalat la 3 turişti francezi la întoarcerea dintr-o călătorie efectuată la Bali, în Indonezia. În Elveţia, bolile rickettsiene se situează pe locul 3 printre febrele importate de călători.

Prevenţie şi control

Reperul geografic în anamneză poate fi decisiv pentru diagnostic, terapie şi prognostic. Cunoaşterea patologiei infecţioase geografice este cu atât mai importantă cu cât în general se respectă o anumită distribuţie a agenţilor patogeni guvernată de condiţiile ecologice, sociale şi economice zonale. Deci cunoaşterea distribuţiei patogenilor, a morbidităţii, mortalităţii şi a manifestărilor procesului epidemiologic se bazează pe supravegherea epidemiologică permanentă şi difuzarea în timp util a informaţiilor prin variate publicaţii de specialitate sau prin mass-media.

Călătorul trebuie să aibă acces la consilierea generală (literatură, agenţii de turism, broşuri şi pliante etc.) şi cea specifică furnizată de medicii de familie, centrele clinice şi cele pentru vaccinări etc. Mai pot contribui la informarea călătorilor şi pacienţilor medicina privată, farmaciştii etc. Atenţia trebuie focalizată atât asupra bolilor rare, periculoase, cât şi a celor frecvente, care însă pot influenţa negativ voiajul. Publicaţiile OMS sau cele referitoare la patologia geografică furnizează informaţii cu privire la germenii existenţi în zone geografice clasificate după principiul diferenţelor (germeni, circulaţie, frecvenţă etc.). Multe din riscurile cu care se confruntă călătorii sunt dependente de natura mijlocului de călătorie, stresul, modificările obiceiurilor alimentare, ale climei, fusului orar, care influenţează rezistenţa individuală. Îmbăierile în ape dulci reprezintă riscuri pentru infecţii ale ochilor, urechilor, sinusurilor, pielii şi aparatului digestiv, în schimb apa de mare, în locurile amenajate şi permise, prezintă un risc aproape inexistent în ce priveşte poluarea biologică. În anumite zone se recomandă portul încălţămintei, pentru prevenirea helmintiazelor, micetoamelor, tungozei; altitudinea poate provoca insomnii, risc pentru suferinzi cardio-pulmonari. Căldura, umiditatea, efortul fizic pot influenţa starea de sănătate, prin deshidratări, iritaţii cutanate, dermatomicoze şi insolaţii. Este necesară evitarea înţepăturilor insectelor, vectori a numeroşi patogeni (ţânţari, purici, păduchi, căpuşe) potenţiali letali (protozoare, virusuri, bacterii). De asemenea, este necesară evitarea contactelor cu animale sălbatice, peridomestice sau domestice. Astfel, ancheta epidemiologică efectuată în Elveţia şi Germania a scos în evidenţă că 76% dintre medicii generalişti au ignorat pericolul rabiei, deşi au călătorit în Thailanda, Kenya şi alte ţări endemice. În funcţie de zonă, se va avea în vedere prezenţa reptilelor şi arahnidelor veninoase, riscul accidentelor rutiere într-o zonă cu facilităţi medicale reduse. Voiajorii se pot confrunta cu riscuri privind consumul de apă contaminată, atât pentru băut, gătit, cât şi cea destinată toaletei cavităţii bucale. Alimentele se vor trata termic, iar fructele care se pot coji riscă să fie contaminate în timpul operaţiei de cojire. Evitarea consumului de alimente netratate termic, îndeosebi cele de origine marină, constituie o orientare preventională importantă.

De comportamentul fiecărui călător depinde riscul de a contacta *bolile care se transmit pe cale sexuală*, cu atât mai mult cu cât anchetele epidemiologice au scos în evidenţă faptul că toţi cei care sunt în călătorii de vacanţă manifestă un libertinaj sexual. Transmiterea sexuală rămâne predominantă în cazul virusului HIV, al virusului hepatitei B, mai puţin C, *Herpes virus* 1, 2, 3, 4, *Papiloma virus*, al chlamydiilor, mycoplasmelor, treponemelor etc. Evitarea vagabondajului sexual, a prostituatelor, a partenerilor întâmplători necunoscuţi, a practicilor sexuale care permit contactul cu sperma şi cu sângele, utilizarea condomului etc. sunt sfaturi utile. Amintim de afirmaţia referitoare la rolul călătoriilor în răspândirea HIV, după care nu călătoria, ci călătorul cu un anume comportament riscă. Chimioprevenţia, exceptând malaria, îşi găseşte mult mai rar indicaţia preventivă. Ceea ce rămâne însă important ca măsură de prevenţie sunt imunizările călătorilor internaţionali. În aceste cazuri, se practică ancheta epidemiologică; se începe cu o anamneză a călătorului (antecedente, imunizări) şi cu fixarea itinerariului atât de necesar pentru a recomanda care vaccinuri şi când trebuie administrate, stabilindu-se totodată indicaţiile şi contraindicaţiile diferitelor vaccinuri.

Vaccinurile cuprinse în programul extins de imunizări vor fi administrate în funcţie de datele anamnestice, recomandându-se vaccinarea primară sau revaccinările pentru prevenţia difteriei, tetanosului, rujeolei, poliomelitei, parotiditei epidemice sau infecţiei cu

Haemophylus 1b, ca şi cu virusurile gripei. A doua categorie de imunizări sunt cele solicitate obligatoriu de ţările vizitate (vaccinarea anti-febră galbenă, anti-holeră). Cea de a treia categorie este reprezentată de vaccinurile recomandate călătorilor care riscă să contracteze o anumită infecţie (febră tifoidă şi paratifoidă, meningita cerebrospinală epidemică, rabia, hepatita virală, encefalita japoneză B, poliomielita, pesta). Gravidele şi persoanele cu seroconversie HIV vor constitui o categorie aparte, ca şi cazurile în care se poate recomanda administrarea de imunoglobuline.

Bibliografie

1. Ansdell V.E., Ericsson C.D.: Prevention and empiric treatment of traveler's diarrhoea; *Med. Clin. North America*, 1999, 83, 4, 945-948.
2. Aranda-Michel J., Giannella R.A.: Acute diarrhea: a practical review; *Amer. J. Med.*, 1994, 106, 6, 670-676.
3. Beecham H.J. 3rd, Lebron C.I., Echeverria P.: Short report: impact of traveler's diarrhoea on United States troops Deployed to Thailand; *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997, 57(6), 699-701, 1997.
4. Bratton R.L.: Advising patients about international travel. What they can do to protect their health and safety; *Postgrad Med.*, 106 (1), 57-64.
5. Carlton J.T., Geller J.B.: Ecological roulette: the global transport of non indigenous marine organisms; *Science*, 1993, 261, 78-82.
6. Daniels N.A., Neimann J., Karpati A. *et al.*: Traveler's diarrhoea at sea: three outbreaks of waterborne Enterotoxigenic *Escherichia coli* on cruise ships; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 4, 1491-1495.
7. Dick L.: Travel medicine: helping patients prepare for trips abroad; *Amer. Family Phys.*, 1998, 58, 2, 383-398.
8. Ewald P.W.: Evolutionary biology; *Emerg. Inf. Dis.*, 1996, 2/4, 245-258.
9. Gascon J., Vargas M., Quinto L. *et al.*: Enteroaggregative *Escherichia coli* strains as a cause of traveler's diarrhea: a case-control study; *J. Infect. Dis.*, 1998, 177, 5, 1409-1412.
10. Hardie M. R., Wall P.G. *et al.*: Infectious diarrhoea in tourists staying in a resort hotel; *Emerg. Inf. Dis.*, 1999, 5, 1, 168-171.
11. Hill R. David: Immunization for foreign travel; *Yale J. Biol. Med.*, 1992, 65, 293-215.
12. Licciardone J.C.: Health hazards reported by international travelers; *J. Amer. Osteopathic Ass.*, 1999, 99, 4, 206-208.
13. Lazăr L.E., Creţu M.C.: *Medicină geografică*; Ed. Prokey, Bucureşti, 1992.
14. Mc. Carthy S.A., Mc. Pherson R.M., Guacimo A.M.: Toxigenic *Vibrio cholerae* 01 and Cargo ships entering gulf of Mexico; *Lancet*, 67, 33, 9.
15. Parola P., Vogelaers D., Roure C., Jambon F., Rault D.: Murine typhus in travelers returning from Indonesia; *Emerg. Inf. Dis.*, 1998, 4, 4, 677-680.
16. Paredes P., Campbell-Forrester S., Mathewson J.J. *et al.*: Etiology of traveler's diarrhoea on a Caribbean island; *J. Travel Med.*, 2000, 7, 1, 15-18.
17. Pfyffer G.E., Auckenthaler R. *et al.*: *Mycobacteriun canettii* the smooth variant of *M. tuberculosis* isolated from a Swiss Patient exposed in Africa; *Emerg. Inf. Dis.*, 1998, 4, 4, 631-634.
18. Reid D., Cassar J.H.: Epidemiology of travel; *British Med. Bull.*, 1993, 49/2, 257-268.
19. Sack R.B., Bahman M., Yunus M., Khan E.H.: Antimicrobial resistance in organisms causing diarrhoeal disease; *Clin. Inf. Dis.*, 24 (Suppl. 1), S102-S105, 1997.
20. Samuel B.U., Barry M.: Infectious Diseases Clinics of North America; *L2*(2), 325-354, 1998.
21. Steffen R., Collard F., Tornieporth N. *et al.*: Epidemiology, etiology and impact of traveler's diarrhoea in Jamaica; *JAMA*, 1990, 281, 9, 811-817.
22. Vargas M., Gascon J., Jimenez-De-Anta M.T., Vila J.: Prevalence of *Shigella* enterotoxins 1 and 2 among *Shigella* strains isolated from patients with traveler's diarrhoea; *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37, 2, 3608-3611.
23. Wilson E.M.: Travel and Emergence of Infectious Diseases; *Emerg. Inf. Dis.*, 1995, 1/2, 39-46.

Capitolul XXII

Boli cu particularități etiologice, clinice și epidemiologice în curs de elucidare

Parvoviroza

Doina Azoicăi

Date generale

Infecțiile produse de parvovirusul B19, agent patogen cu răspândire ubicvitară, comun omului, animalelor și insectelor, se manifestă sporadic sau epidemic, clinic asimptomatic sau polimorf, după statusul imunitar al gazdei, fiind cauza unor malformații congenitale sau a morții fetale *in utero*.

Infecția cu Parvovirus B19 (PVB19), exprimată clinic la copil prin megaleritem (*erythema infectiosum*, boala a V-a), a fost descrisă de Tschamer în 1889, înainte de descoperirea și descrierea agentului patogen. Apariția unor epidemii a determinat inițierea, în Germania, în 1958, a cercetărilor, ale căror rezultate au fost neconcludente. În deceniul 7 și 8 au fost raportate numeroase cazuri în Ungaria, Anglia, Canada și Scoția. În 1975, Cossart și Bachmann, în cursul cercetărilor pentru depistarea AgHBs, pun în evidență și descriu parvovirusul B19, denumirea fiind stabilită pe baza apartenenței la genul parvovirus și numit B19 după referința de identificare a probei de sânge din care a fost izolat pentru prima dată (9). Caracteristicile patogenice ale PVB19 au fost precizate în 1981, prin evidențierea implicării sale etiologice în producerea eritroblastopeniei acute, apărute la bolnavii cu anemie cronică constituțională. Ulterior, a fost identificat ca agent patogen al megaleritemului epidemic (1983), anasarca fetoplacentară prin transmitere materno-fetală (1984), în manifestări articulare (1985) și anemia cronică (1987) la persoanele cu imunodepresie (22). Parvovirusurile sunt recunoscute ca agenți patogeni frecvent implicați în patologia animală, determinând panleucopenia la pisică, enterita la câine și afecțiuni fetale la porc. Punerea în evidență a virusului B19 în 1981, în serul donatorilor de sânge prelevat cu șase ani înainte de evaluarea serologică, a determinat reconsiderarea anumitor manifestări clinice, care pot fi cauzate de acest microorganism cu origine animală și singurul care poate provoca boala la om. Evaluările epidemiologice existente apreciază că parvovirusul B19 are o răspândire ubicvitară, seroprevalența estimată în țările industrializate crescând progresiv cu vârsta, de la 2-10% la copiii <5 ani; 40-60% la adulții de peste 20 de ani și mai mult de 85% pentru vârstnicii de 70 de ani (8). Prevalența acestui virus în sângele donatorilor este apreciată a fi de 1/3.300 și 1/50.000, concentratele de plasmă conținând în proporție mult mai crescută parvovirusul B19 (21, 24). Datorită termostabilității crescute, cât și a structurii lipidice de înveliș, B19 nu este distrus prin tratamentele fizice sau substanțele chimice utilizate în scopul inactivării virusurilor (HIV, VHC, VHB) din aceste produse umane. Prevalența anticorpilor parvovirusului B19 la hemolitici este mult mai crescută decât la martorii indemni, care nu au primit transfuzii de sânge sau derivate (17). Totodată, deoarece mulți hemofilici sunt și infectați HIV, contaminarea prin transfuzie de sânge cu parvovirusul B19 poate avea consecințe grave la acest tip de gazde imunocompromise (18). Procesul epidemiologic și răspândirea infecției sunt încă parțial cunoscute, mai ales prin lipsa unor studii ample efectuate în diverse zone geografice, categorii de persoane cu variate caracteristici individuale sau de mediu social și natural (36). Cu toate că PVB19 este un agent patogen întâlnit și în lumea animală, acesta este implicat numai în producerea antroponozelor.

Agentul etiologic

Parvovirusul B19 aparține familiei *Parvoviridae*, care cuprinde virusuri infectante pentru om, animale și insecte. Familia *Parvoviridae* este constituită din 3 genuri: *dependovirus*, în care se încadrează virusuri defective, care necesită pentru replicare un virus auxiliar, ca adeno-associated-virus (AAV); *densovirus*, asociază virusurile care infectează insectele, și *parvovirus*, care este autonom, singurul cu afectare umană fiind PVB19, cu dimensiuni de 18-26 nm diametru, fără anvelopă, cu capsidă icosaedrică, formată din 3 proteine VP (VP_1, VP_2 și VP_3) și NS, iar genomul viral conține un ADN monocatener cu 5.596 nucleotide și dublă polaritate (20).

PVB19 are un receptor celular care reprezintă antigenul eritrocitar de grup sangvin. Acesta se regăsește la suprafața eritroblaștilor, eritrocitelor, megacariocitelor și plachetelor, a celulelor endoteliale sau fibroblaștilor. Receptorii permit penetrarea virusului în celulele, dar replicarea și producerea de virioni sunt posibile în prezența unor precursori eritroizi. Liza acestor precursori la nivelul măduvei (adult) sau ficatului (făt) generează manifestările de anemie acută sau cronică.

PVB19 se prezintă ca un singur serotip, cu mai multe genotipuri (23), având și proprietăți de termostabilitate și, deși face parte din același gen cu virusurile

animale, nu produce boala decât la om. Nu există date concludente asupra stării de purtător cronic (20). Riscul de contaminare a recipienţilor este de 50%.

Procesul epidemiologic

Sursa de virus este reprezentată de omul bolnav cu formă simptomatică sau atipică, reprezentat de pacienţi cu anemie aplastică şi infectaţi cu PVB19, copii cu megaloeritem, gravide, donatori în perioada de viremie, imunosupresaţi cu infecţie persistentă. Diseminarea virusului se realizează prin secreţiile respiratorii şi sânge (1). La bolnavii cu anemie aplastică, concentrarea virusului este de 10^{10} virioni/mm ser, fiind însoţită de excreţia acestuia prin secreţiile nazale.

Modul de transmitere a PVB19 este predominant *direct*, prin picăturile septice eliminate prin căile respiratorii, la care se poate adăuga contaminarea prin sânge şi derivate. Riscul de infecţie la un receptor de produse de sânge (concentrate eritrocitare sau plachetare) este apreciat ca fiind destul de redus (Franţa 1/200 donatori), dar cuantificarea globală a acestuia, cum ar fi în ţările în curs de dezvoltare, este dificil de realizat, ca urmare a lipsei datelor de seroprevalenţă (7).

Transmiterea verticală, transplacentară, a fost descrisă încă din 1984 (5). Un studiu randomizat, prospectiv, a subliniat faptul că, în cursul primei perioade de graviditate, această transmitere se realizează cu frecvenţă ridicată, fiind însoţită de riscul avorturilor spontane (6% faţă de 2% la martori) (28). La o seroconversie anuală de 1,5% şi la o prevalenţă de 40% a femeilor de vârstă fertilă neimunizate, se apreciază că, anual, riscul teoretic de contaminare este întâlnit la 1.500 de embrioni şi nou-născuţi. Ca urmare a caracteristicilor comunitare ale infecţiei cu PVB19 şi a contagiozităţii crescute, înainte de apariţia exantemului, nivelul contaminării este ridicat mai ales în zona focarului epidemic (aproximativ 25% din personalul medical de îngrijire seronegativ pentru PVB19 şi 50% dintre mamele neimunizate vor contracta boala în contact cu un copil contaminat cu acest virus). În Anglia, un studiu prospectiv asupra riscului de transmitere a infecţiei la făt şi nou-născut şi, ulterior, până la vârsta de un an, este de 33% la 172 cazuri de primo-infecţie apărută în timpul graviditǎţii (37).

Incidenţa cumulată a avorturilor şi a naşterilor înainte de termen, cauzate de infecţia cu PVB 19, este de aproximativ 9%, ceea ce poate să constituie o subestimare a riscului letal, ca urmare a lipsei unor evaluări realizate pe loturi mari. O cercetare realizată în Spania, efectuată pe 60 de cazuri de infecţie apărută în cursul graviditǎţii (seroprevalenţa anticorpilor IgM semnalată la 3,7% dintre femeile însărcinate), a relevat un nivel al riscului de transmitere a virusului la produsul de concepţie de aproximativ 25% (10).

Receptivitatea este generală. S-au descris microepidemii în timpul iernii şi primăverii la copii, însoţite de cazuri secundare, preponderente la adulţii neimunizaţi. După o perioadă epidemică, cu îmbolnăviri sub formă de infecţii simptomatice sau asimptomatice, se constată că 70% dintre adulţi prezintă titruri înalte de anticorpi antivirali, ca urmare a trecerii prin boală (29). Manifestarea asimptomatică, care poate depăşi 25% din cazuri, este condiţionată de echilibrul dintre multiplicarea virală şi răspunsul imunitar al gazdei. La pacienţii imunocompetenţi, protecţia este asigurată de apariţia anticorpilor, mecanism care nu este întâlnit în cazul persoanelor contaminate cu PVB 19, cu un fond imunitar deficitar congenital sau dobândit (chimioterapie, transplant de organ). La această categorie specială de receptivi, o multiplicare virală nelimitată de mecanismele specifice de apărare determină manifestări clinice acute grave sau fenomene de aplazie medulară, posibil a fi urmate de un sindrom de anemie cronică. Fenomenele epidemice cu caracter sezonier sunt justificate de contagiozitatea crescută a virusului transmis, în principal, prin secreţiile căilor respiratorii, şi acestea pot fi şi de tip nosocomial, în care personalul medical adult poate fi expus, în proporţie crescută, la contaminare, de sursele de PVB 19 reprezentate de copiii spitalizaţi (3). O astfel de epidemie, care a evoluat în două etape, a fost descrisă într-un spital din Philadelphia (Children's Hospital Philadelphia), unde sursele de PVB19 au fost reprezentate de copiii cu anemie aplastică şi megaleritem. Contacţii acestor cazuri (medici, asistente, stagiari, alte categorii din personalul de îngrijire) au fost incluşi în investigaţiile epidemiologice şi serologice. Din cele 40 de persoane expuse la infecţia cu PVB19, 12 (30%) au fost în mod cert contaminate, 2 (5%) posibil infectate, 8 (20%) nu prezentau condiţii de receptivitate, ca urmare a trecerii anterioare prin infecţie, iar 18 (45%) s-au dovedit a fi seronegativi. Rata infecţiei simptomatice, la contacţii receptivi, a fost de 36% în croşetul epidemic de primăvară şi 48% în cel de vară (Tabelul I).

Concluziile acestor observaţii au stat la baza recomandărilor prevenţionale stabilite de către The Infectious Diseases Committee of the American Academy of Pediatrics, pentru protecţia personalului medical, în special feminin, expus la riscul contaminării ocupaţionale, cauzate de evoluţia unor epidemii de tip nosocomial.

Manifestările procesului epidemiologic sunt de tip sporadic şi al unor microepidemii de iarnă-primăvară, familiale sau şcolare.

Semne clinice de recunoaştere

Expresia clinică în infecţia cu PVB19 este condiţionată de echilibrul realizat între multiplicarea virală şi răspunsul imunitar al gazdei. Se consideră că 25% dintre persoanele infectate rămân asimptomatice, iar altele înregistrează manifestări polimorfe, după caracteristicile individuale imunitare (Tabelul II).

Copilul dezvoltă o infecţie acută asimptomatică sau simptomatică, în funcţie de vârstă. Manifestarea simptomatică este cunoscută cu numele de megaleritemul epidemic sau „a cincea boală eruptivă".

Incubaţia este de 13-18 zile, urmată fiind de apariţia unui exantem facial, maculo-papulos, uşor edematos, de culoare roşie violacee, simetrică pe obraji şi cu tendinţă la confluare, realizând aspect de „aripi de fluture". Denumirea de „megaleritem" provine din mărimea exantemului în contrast cu celelalte boli; exantemul este constituit din leziuni elementare cu dimensiuni reduse. În 1-2 zile, exantemul se extinde pe feţele de extensie a membrelor superioare, pe fese, coapse şi gambe, respectând palmele şi plantele. Pe membre, exantemul se aşază în „ghirlande" sau în diferite figuri geografice (inelare,

Tabelul I
Rezultatele investigaţiilor seroepidemiologice într-o epidemie nosocomială de infecţie cu parvovirus B19
(după: L.M. Bell – 3)

Contacţi	Nr. total	Forma clinică de boală*		Persoane cu IgG	Seronegativi	Receptivi	
		Simptomatică	Asimptomatică			Nr.	%
Etapa I (primăvară)						4/11	36%
– expuşi	16	3	1	5	7	0/12	0%
– neexpuşi	20	0	0	0	8		
Etapa a II-a (vară)							
Expuşi:	24	2	2	11	11	10/21	48%
– seruri recoltate în epidemie;	13	0	0	4	4	9/12	67%
– seruri recoltate ulterior epidemiei**	11	0	0	7	7	0/7	0%
Neexpuşi	3	0	0	3	3.	0/3	0%

*Persoane care au prezentat titruri înalte de IgM; **Persoane cu titruri crescute de anticorpi antiparvovirus B19 după o lună de la epidemie.

Tabelul II
Manifestările clinice şi mijloacele de diagnostic în infecţia cu parvovirus B19, după caracteristicile individuale
(după: M. Karmochkine – 13)

Vârsta	Tipul de manifestare a infecţiei	Diagnostic
Copil	Megaleritem epidemic	Clinic
Adult	Artrită acută	Serologic
Sănătos	Exantem nespecific	Serologic
Făt	Anemie, anasarcă	Serologic+PCR (cordon amnios)
Hemoliză subjacentă	Eritroblastopenie acută	Serologic+PCR (sânge, măduvă)
Imunodeprimaţi	Eritroblastopenie cronică	*Idem*

policiclice); pe torace, acesta este de dimensiuni mici, iar pe ansamblu este polimorf. Rareori poate evolua hemoragic, peteşial sau cu aspect papulo-veziculos şi, în final, dispare treptat, în 7-10 sau chiar 21 de zile, fără complicaţii. Exantemul se asociază cu un discret enantem, sub forma unor zone mici, roşu-violacee, localizate pe luetă, faringe, vălul palatin.

Fenomenele generale constau din febră sub 38°C, cu durata de câteva zile, iar artralgiile sunt rare şi se întâlnesc la copii. Excepţional, au fost descrise cazuri de meningită acută regresivă, miocardită şi hemofagocitoză (14). Hematologic, se constată o trombopenie şi o neutropenie moderată şi tranzitorie (8). Aceste semne pot însoţi manifestările clinice şi din boala Kawasaki, ceea ce dovedeşte că PVB 19 poate avea un rol patogen în această maladie, alături de alţi factori predispozanţi (26).

Adultul imunocompetent prezintă o primo-infecţie diferită de cea întâlnită la copil, cu manifestări asimptomatice, stare febrilă „pseudo-gripală", cu exantem şi/sau poliartrită. Afectarea cutanată se exprimă variat, ca: megaleritem autentic, excepţional; exantem maculo-papulos nespecific; purpură vasculară; exantem papulo-purpuric în „mănuşă" şi „şosetă" (4). A mai fost descrisă prezenţa eritemului polimorf sau nodos (la care rolul etiologic direct al virusului nu a putut fi evidenţiat cu certitudine) (35).

Afectarea articulară acută este mai frecventă la adulţi decât la copii, predomină la sexul feminin şi se prezintă sub formă de artralgii sau artrite autentice (edem, incapacitate funcţională) cu debut brutal, localizate în special la extremităţi, simetrice, nedistructive, uneori fugacee, dar rezolutive în mai puţin de 2 luni (19, 25). Mai rar, au fost descrise tenosinovite şi manifestări articulare. Se descrie un sindrom inflamator biologic moderat, asociat cu o discretă pancitopenie şi o citoliză hepatică tranzitorie, prezenţa factorului reumatoid şi a anticorpilor antinucleari. Se consideră că manifestările articulare se datorează depunerii de complexe imune, la nivel sinovial, iar pentru aceasta ar pleda apariţia lor tardivă, după momentul infecţiei, când apar anticorpii (23).

Infecţia la femeia gravidă şi fetus. Începând din 1984 s-a demonstrat că infecţia cu PVB19 la gravide are consecinţe teratogene (27). Numărul femeilor gravide care au o seroconversie pentru PVB19, în timpul sarcinii, este estimat la 1-6%, iar infecţia maternă este, adesea, asimptomatică (32). În caz de primo-infecţie maternă, 1/3 din feţi au riscul de a fi infectaţi cu PVB19 (11), îndeosebi în trimestrul II de sarcină şi, mai rar, în III.

Manifestările posibile să se înregistreze în urma infecţiei intrauterine sunt: *anasarca*, atunci când infecţia fetală apare în special în trimestrul II de sarcină.

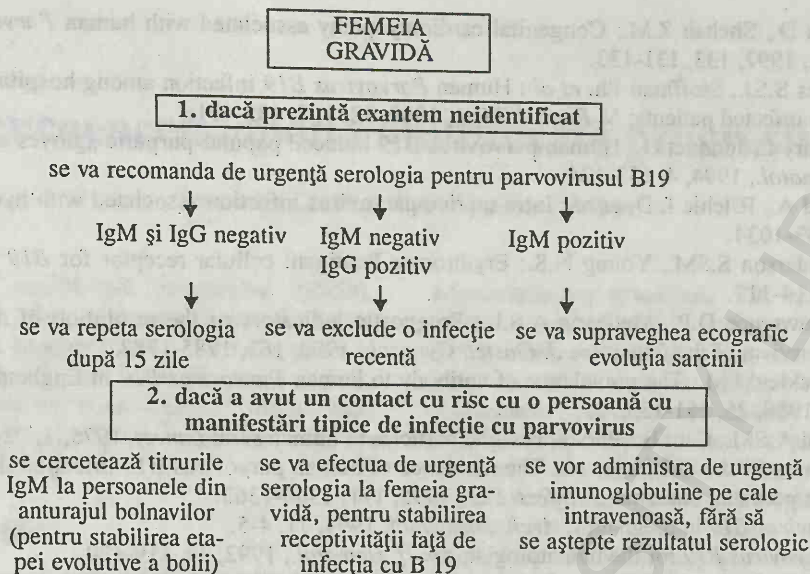


Fig. 1. *Evaluarea riscului de infecţie cu parvovirusul B19 la gravide*

Incidenţa reală a acestei complicaţii nu este cunoscută; fătul prezintă anemie hemolitică intensă, urmată de edem generalizat (*hidrops fetalis*), cu moarte intrauterină şi avort; în cursul infecţiei *intra partum* se mai pot semnala: anasarcă cu anemie moderată; agenezie de corp calos, fără anemie; hepatomegalie în raport cu importanţa reacţiei eritrobalstice; fibroză periportală difuză; sideroză masivă; colestază importantă celulară şi canaliculară; calcificări abdominale doveditoare a unei autentice peritonite meconiale; perforaţii intestinale, consecinţa leziunilor endoteliului vaselor mezenterice, prin efect citopatic sau prin vascularită (34); rareori se constată dispariţia spontană a anasarcei parvovirale, urmarea vindecării infecţiei fetale printr-o reacţie imună specifică (33); excepţional, anasarca fetală poate induce o stare pseudopreeclamptică (1) sau un sindrom „în oglindă", simulând o sarcină molară; *afectarea cardiacă* indusă de PVB19 se manifestă sub forma unei cardiomiopatii dilatative congenitale severe (2); *alte afectări fetale* care au fost semnalate se referă la: malformaţiile oculare bilaterale complexe, cu microftalmie unilaterală; microcefalia şi hidrocefalia tardivă; evoluţia spre cronicizare la nou-născut (31).

Infecţia la pacienţii cu hemoliză. Persoanele care prezintă drepanocitoză, hemoglobinoză C, sferocitoză, eliptocitoză, talasemie, deficit în piruvatkinază, anemie hemolitică autoimună, hemoglobinurie paroxistică nocturnă, pot dezvolta o anemie profundă, non-hemoliză secundară unei eritrobalstopenii prin infecţia precursorilor liniei roşii cu parvovirus B19 (12). Infecţia cu PVB 19 este implicată în 70% din crizele eritroblastopenice ale pacienţilor diagnosticaţi cu drepanocitoză. Intensitatea anemiei justifică transfuzia sangvină. Anticorpii şi reticulocitele apar între a 7-a şi a 14-a zi. Măduva osoasă şi sângele periferic se normalizează în a 3-a săptămână. Infecţia la gazda imunocompromisă poate antrena o anemie cronică aregenerativă, uneori de lungă durată (15, 16). Persistenţa virală la aceşti bolnavi pare să fie consecinţa unui răspuns inadecvat în anticorpi. Prezenţa proeritroblaştilor intens vacuolizaţi este evocatoare pentru infecţia virală, dar se manifestă inconstant.

Prognosticul în infecţia cu PVB19 este benign la cazurile cu megaleritem şi rezervat la gravide şi imunosupresaţi.

Prevenţia şi combaterea

Prevenţia generală. Din cauza contagiozităţii crescute a infecţiei cu PVB19 şi a posibilităţii transmiterii frecvente pe cale respiratorie, verticală sau prin sânge şi derivatele sale, la bolnavii politransfuzaţi, la care se asociază un fond imunitar deficitar, se impune adoptarea unor măsuri prevenţionale diferenţiate. Recomandările elaborate de The Infectious Diseases Committee of the American Academy of Pediatrics vizează protecţia personalului medical din unităţile de îngrijire a copiilor sau bolnavilor cu anemie cronică, posibil infectaţi cu PVB 19. Acestea se referă la protecţia prin mască sau mănuşi şi izolarea rapidă a pacienţilor cu anemie hemolitică ereditară, având ca simptomatologie febra, sau a celor cu megaleritem. Ca urmare a riscului de producere a hidropsului fetal şi a avorturilor spontane prin infecţia cu PVB19, în timpul gravidităţii, în zonele endemice sau la femei cu anumite profesii (personalul medical), se vor lua măsuri de supraveghere şi control pentru evitarea complicaţiilor *intra partum* (Fig.1).

Prevenţia specifică cu un vaccin antiparvovirus poate fi recomandată la femeile seronegative aflate în perioada fertilităţii, ca şi la persoanele neimunizate, diagnosticate cu anemie hemolitică cronică. După expunere, se recomandă utilizarea urgentă a unui preparat care induce o apărare imunitară pasivă optimă, de tipul imunoglobulinelor cu administrare intravenoasă, polivalente (30).

Bibliografie

1. Anderson M.J., Higgins P.G., David L.R. *et al.*: Experimental parvoviral infection in humans; *J. Infect. Dis.*, 1985, 152, 257-265.

2. Barton L.L., Lax D., Shehab Z.M.: Congenital cardiomyopathy associated with human *Parvovirus B19* infection; *Am. Hart. J.*, 1997, 133, 131-133.
3. Bell L.M., Naides S.SJ., Stoffman Ph. *et al.*: Human *Parvovirus B19* infection among hospital staff members after contact with infected patients; *N. Engl. J. Med.*, 1989, 3231, 8, 485-491.
4. Bessis D., Lamaury I., Jonquet O.: Human parvovirus B19 induced papular-purpuric „gloves and socks" syndrome; *Eur. J. Dermatol.*, 1994, 4, 133-134.
5. Brown T., Anand A., Ritchie L.D. *et al.*: Intra-uterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis; *Lancet*, 1984, 2, 1033-1034.
6. Brown K.E., Anderson S.SM., Young N.S.: Erythrocyte Pantigen: cellular receptor for *B19 parvovirus*; *Science*, 1993, 262, 114-117.
7. Carlson D.U., Lawrence D.P., Medearis A.S.L.: Prognostic indicators of the resolution of non-immune hydrops fetalis and survival of the fetus; *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, 163, 1785-1787.
8. Cohen B.SJ., BuckleyM.M.: The prevalence of antibody to human *Parvovirus B19* in England and Wales; *J. Med. Microbiol.*, 1988, 25, 151-153.
9. Cossart J.E., Field A.SM., Cant B.: Parvovirus-like particles in human sera; *Lancet*, 1975, 1, 72-73.
10. Grataces E., Torres SP.J., Vidal J. *et al.*: The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome; *J. Infect. Dis.*, 1995, 171, 1360-1363.
11. Hall C.J.: *Parvovirus B19* in pregnancy; *Arch. Dis. Child*, 1994, 71, 4-5.
12. Harris J.W.: *Parvovirus B19* for the hematologist; *Am. J. Hematol.*, 1992, 39, 119-120.
13. Karmochkine M.: Infection humaine par le parvovirus B19. Mise au point; *Rev. Méd. Interne*, 1995, 16, 905-912.
14. Karmochkine M.: Infection par le parvovirus B19. A acquis et questions; *Conc. Méd.*, 1998, 14-103, 707-711.
15. Kurtzman G.J., Ozawa K., Cohen B.J.: Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection; *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 287-294.
16. Kurtzman G.J., Frickhofen N., Kimball J.: Pure red-cell aplasia of 10 years duration due to persistent parvovirus B19 infection and its care with immunoglobulin therapy; *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 519-523.
17. Lefrère J.J., Mariotti M., Thauvin M.: B19 parvovirus DNA insolvent detergent – treated anti-haemophilia concentrates; *Lancet*, 1994, 343, 211-213.
18. Lefrère J.J., Mariotti M., Wattel E. *et al.*: Towards a new prediction of AIDS progression throgh the quantitation of HIV-1 DNA copies by PCR in HIV-infected individuals; *Br. J. Haematol.*, 1992, 82, 468-471.
19. Leruez-Ville M., Langé A., Morinet F.: Polyarteritis nodosa and parvovirus B19; *Lancet*, 1994, 344, 263-264.
20. Marclin A.G., Soulier J.C., Lefrère J.J.: Parvovirus B19. În: *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*; Denis F. (coord.), Ed. John Libbey Eurotext, Paris, 1999, 289-301.
21. McOmish F., Yap P.L., Jordan A. *et al.*: Detection of *Parvovirus B19* in donated blood: a model system for screening by polymerase chain reaction; *J. Clin. Microbiol.*, 1993, 31, 323-328.
22. Mihalache D., Azoicăi D.: Boli infecţioase emergente. Infecţia cu *Parvovirus B19*. În: *Patologia infecţioasă mereu în actualitate*, Ed. Gh. Asachi, Iaşi, 2000.
23. Morinet F.: Les parvovirus humains; *Sém. Hôp.*, Paris, 1988, 64, 255-260.
24. Mortimer P.P., Luban N.I.C., Kelleher J.F. *et al.*: Transmission of serum parvovirus-likevirus by clotting-factor concentrates; *Lancet*, 1983, 482-484.
25. Naiddes S.J.: Parvovirus B19 infection; *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 1993, 19, 457-475.
26. Nigro G., Zerbin I.M., Krzystofiak A.: Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease; *Lancet*, 1994, 1, 1260-1261.
27. Poissonier M.H.: Parvovirus, în *7e Séminaire Guigoz-Geneup–RP: Virus et grossesse*; Lejeune C., Franconal C., Huraux-Rendu C., Aujaed Y. (coord.), Deauveille, Laboratoires Guigoz, 1992, 372.
28. Rogers B.B., Singer D.B., Mak S.K. *et al.*: Detection of human *Parvovirus B19* in early spontaneous abortuses using serology, histology, electron microscopy in situ hybridization, and the polymerase chain reaction; *Obstet. Gynecol.*, 1993, 81, 402-408.
29. Sebag O.: Manifestations du parvovirus humain sérique B19; *Conc. Méd.*, 1999, 12119, 1461-1463.
30. Selbind A., Josefsson A., Lars O.D.: Parvovirus B19 infection during pregnancy treated with high-dose intravenous gammaglobulin; *Lancet*, 1995, 345, 660-661.
31. Sheikh A.U., Ernesc J.M.: Clinical picture and consequences of fetal parvovirus B19 infection; *Ann. Med.*, 1995, 27, 7-8.
32. Smoleniec J.S., Pillai M., Caul E.O.: Subclinical transplacental parvovirus B19 infection, an increased fetal risk; *Lancet*, 1994, I, 1100-1101.
33. Soulie J.C.: Les atteintes cardiaque au cours de l'infection faetalis à parvovirus B19; *Pathol. Biol.* (Pariss), 1995, 43, 416-419.
34. White F.V., Jordan J., Dickman P.S.: Fetall parvovirus B19 infection and liver disease of antenatal onset in an infant with Ebstein's anomaly; *Pediatr. Pathol. Lab. Med.*, 1995, 15, 121-129.
35. Woolf A.D., Campion G.V., Chishick A.: Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults; *Arch. Intern. Med.*, 1989, 149, 1153-1156.
36. *** Risks associated with human parvovirus B19 infection; *MMWR*, 1989, 38, 81-88, 93-97.
37. *** Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. Prospective study of human parvovirus (B19) infection with pregnancy; *Brit. Med. J.*, 1990, 300, 1166-1170.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Constantin Ciufecu, Elvira Sînziana Ciufecu

Leucoencefalita multifocală progresivă (EMP), boală demielinizantă (20) a sistemului nervos determinată de infecţia cu papovavirusul J.C. (VJC), apare la subiecţii imunosupresaţi, cu evoluţie către exitus. Agentul etiologic este un virus foarte răspândit, care afectează prioritar oligodendrocitele producătoare de mielină ale creierului (11).

Agentul etiologic

În genul *Papilomavirus* (subfamilia *Polyomavirinae*, familia *Papovaviridae*), în afara virusurilor animale cunoscute (SV40, bovidee, iepure, maimuţă, şoarece, hamster), sunt incluse două virusuri umane: VBK, izolat din urina unui bolnav, cu transplant renal supus terapiei imunosupresoare şi VJC izolat din creierul unui bolnav cu leucoencefalopatie progresivă şi maladie Hodgkin. Virionii sunt sferici, cu dimensiuni de 45 nm, fără înveliş, cu o capsulă cu simetrie icosaedrică şi cu un genom ADN, dublu catenar, prezentând regiunea timpurie care codifică antigenele tumorale (T şi t, proteine nestructurale), responsabile de imortalizare şi transformare celulară, de inducere a unor neoplazii. Antigenele T ale VJC şi VBK sunt omoloage până la 83%, antigenul T fiind implicat în spectrul de gazdă; regiunea tardivă, cu rol în sinteza proteinelor capsidale VP1 (inductoare de anticorpi neutralizanţi VP2 şi VP3) şi regiunea de control al replicării. Genotipurile VJC constituie markeri ai evoluţiei virale corelată cu migrarea populaţiilor, genotipul 2, fiind predominant asiatic, iar 1, european.

Ambele virusuri sunt rezistente la agenţii fizici (căldură) şi chimici (formol, solvenţii lipidelor). Se multiplică productiv şi litic, eliberarea virusului sintetizat în celulă făcându-se prin liză, dar şi sub forma unei infecţii neproductive, asociată cu integrarea ADN-ului viral în ADN-ul celulelor. În culturi de celule, virusurile determină o infecţie productivă în celulele speciei de origine. Virusul BK cultivă în celule embrionare umane de rinichi sau diploide umane, VJC numai în culturi de rinichi, creier fetal uman, cu multiplicare lentă, sau neproductiv, cu transformare celulară.

În condiţii naturale, VJC nu induce neoplazii, iar infecţia este, în general, asimptomatică şi persistentă. Din punctul de vedere al patogenezei, se consideră că pătrunderea VJC se face pe cale respiratorie, iar răspândirea are loc consecutiv infectării celulelor sangvine circulante (13) (ADN-VJC a fost detectat în monocite).

Patogeneza infecţiei cu VJC este incomplet cunoscută; se pare că viremia primară însămânţează şi rinichii, stabilind astfel infecţia clinică latentă. Secvenţe ale VJC au fost puse în evidenţă în monocitele periferice la pacienţii cu leucemie şi purtători de HIV, iar antigenul capsidal a fost detectat în monocitele măduvei osoase periferice şi în sistemul nervos central. Monocitele par a vehicula VJC către sistemul nervos central, acesta fiind detectat în nucleii oligodendrocitelor. Nu se ştie dacă sistemul nervos central este afectat o dată cu infecţia primară sau după reactivarea (viremie secundară) infecţiei latente. ADN-ul VJC poate fi detectat prin PCR în ţesutul cerebral la pacienţi, cu sau fără leucoencefalopatie, ceea ce pledează pentru existenţa infecţiei latente în sistemul nervos central. S-a constatat că 30-50% dintre persoanele sănătoase posedă secvenţe virale în ţesutul renal (autopsii sau intervenţii chirurgicale). Pacienţii excretă pe durate mari acelaşi genotip de VJC prin urină, atestând infecţia persistentă.

Histopatologic, se constată leziuni tipice de demielinizare în emisferele cerebrale şi cerebel. VJC are tropism pentru celulele gliale, oligodendrocite producătoare de mielină, spongioblaste (precursori) şi astrocite, distrugerea acestora fiind responsabilă de demielinizare. Ţesutul cerebral periferic leziunilor poate conţine până la 10^7-10^9 particule virale/gram. S-au mai semnalat asocieri ale leucoencefalopatiei progresive multifocale cu un alt virus polioma (SV40), cu T. gondii (7, 18), herpesvirusul (6). Eliminarea se face, probabil, prin urină, ambele virusuri găsindu-se în stare latentă în rinichi. La gravide se constată excreţie de virus în absenţa vreunei simptomatologii, detectabilă citologic la aproximativ 3% dintre gravide, încă din primul trimestru, până în perioada imediată naşterii (reactivitatea unei infecţii anterioare). Monocitoza şi limfopenia sau modificările hormonale par a fi asociate cu reactivitatea. Viremia, în cazul celor cu transplant renal, este prezentă la 10-45% dintre pacienţi, determinată fie de infecţia primară, fie de reactivare în cazul donatorului seropozitiv. Majoritatea infecţiilor survin la 3 luni după transplant, viremia durând şi până la 2 ani. Receptorii transplantului de măduvă osoasă prezintă rar viremie cu VJC, spre deosebire de VBK, eliminat prin urină în primele 2 luni după transplant în 50% din cazuri. Viruria a fost detectată şi la 10% dintre pacienţii cu cancere, de la care s-a izolat uneori şi virusul din tumori, în special din cele ale creierului, ori s-au pus în evidenţă secvenţe din genomul viral.

Infecţia primară este asimptomatică pentru ambele virusuri. VJC persistă în rinichi, ţesuturi limfoide, măduvă, splină, creier, limfocite periferice B, prezenţă atestată prin hibridizări *in situ* şi PCR (14). Detectarea ADN-ului viral în amigdale sugerează că acesta ar fi situsul multiplicării iniţiale a VJC. Urmare a infecţiei, apar anticorpii neutralizanţi, prezenţi în 80% din populaţia globului. Prezenţa anticorpilor la vârste mici, 5-8 ani, în absenţa oricărei simptomatologii, şi ubicvitatea virusurilor polioma umane cresc dificultatea de diagnostic al infecţiei acute. Rezistenţa celulară are probabil un rol important, sugerat de creşterea expresiei antigenelor complexului major de histocompatibilitate (CMH) pe celule endoteliale, astrocite şi oligodendroglii la bolnavii cu leucoencefalită progresivă multifocală.

Imunosupresia, indiferent de natura sa, ca şi posibilele variaţii ale genomului fac realizabilă reactivarea virală, însoţită sau nu de simptomatologie aferentă.

Semne clinice de recunoaştere

Pacienţii prezintă deficite locale neurologice, cu evoluţie rapidă şi progresivă, fără semne de hipertensiune intracraniană. Frecvenţa acestor deficite este variabilă. Astfel, se pot înregistra hemipareze – 42%; tulburări cognitive – 36%; deficite de vedere – 32%; ataxie – 21%; afazie – 17%; deficite ale nervilor cranieni – 13%; senzoriale – 9%. Afectarea măduvei spinale este rară. Starea pacienţilor se deteriorează rapid, până la exitus, evoluţia fiind de aproximativ 6 luni, foarte rar 2-3 ani.

Diagnosticul (10) este sugerat de simptomele neurologice multifocale care apar la un imunodeficient. Mijloacele de imagistică craniană scot în evidenţă leziuni variate, progresive la nivelul creierului. Izolarea şi identificarea virusului este posibilă, prin inoculări în culturi primare gliale; efectul citopatic apare tardiv, cu desprinderi (8) şi vacuolizări celulare. Identificarea se face prin reacţia de hemaglutino-inhibare, seroneutralizare sau imunofluorescenţă a subtratului celular, folosind seruri specifice. Izolarea şi identificarea nu constituie o metodă de rutină. Evidenţierea anticorpilor are o semnificaţie restrânsă, datorită circulaţiei intense a virusului. Testul de hemaglutinoinhibare este de elecţie, iar seroneutralizarea şi fixarea de complement nu sunt utilizate curent. Diagnosticul de certitudine este limitat de circulaţia intensă a virusului.

Procesul epidemiologic

Transmiterea presupune contacte strânse. Prevalenţa anticorpilor (SUA, Europa etc.) la adulţi atinge 60-80%. Virusul J.C. circulă independent de VBK. Infecţia, de regulă asimptomatică, silenţioasă, se instalează în cazul VJC majoritar la vârste de 10-14 ani. Mortalitatea prin EMP a crescut o dată cu prevalenţa infecţiei HIV, de la 1,5 cazuri la 10 milioane de persoane în 1974 (SUA) la 6,1 cazuri, în 1987. Aproximativ 50% din decese sunt asociate cu infecţia HIV, 1-4% dintre pacienţii HIV+ evoluează către leucoencefalopatie progresivă multifocală. Infecţia cu VJC este rară la copii, fiind semnalată ca manifestare iniţială a limfopeniei CD4 idiopatice. Infecţia asimptomatică nu necesită tratament. Boala manifestă a fost tratată cu citozină arabinosid (cytarabina) i.v. şi intratecal, fără avantaje; cu intereferon, interleukina (16) şi 5-Iodo-2'-desoxiuridina, cu rezultate neconcludente (20). Tratamentul activ antiretroviral care include şi un inhibitor de protează (19) este o opţiune rezonabilă şi recomandată. În studiu clinic mai sunt cidofovirul, un analog de nucleosid şi camptothecina.

Bibliografie

1. Asher D.M., Gibbs C.J. Jr.: Chronic neurological diseases caused by slow infection. În: *Viral infectious of humans*; Alfred S. Evans and Richard A. Kaslow (coord.), ediţia a IV-a, 1998, 1027-1034.
2. Agostini H.T., Zanagihara R.D.V., Rzschkewitsch C.F., Stoner G.L.: Asian genotypes of JC virus Native Americans and in a Pacific Island population: markers of viral evolution and human migration; *Proceed. Nat. Acad. Sci.*, SUA, 1997, 94, 26, 14542-14546.
3. Asensi V., Carton J.A., Maradona J.A. *et al.*: Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infections: the clinical, neuroimaging, virological and evolutive characteristics in 35 patients; *Med. Clin.*, 1999, 113, 6, 210-214.
4. Bamborschke R.D.S., Feiden W., Schroder R. *et al.*: Progressive multifocal leukoencephalopathy after autologous bone marrow transplantation and alpha-interferon immunotherapy; *Bone Marrow Transpl.*, 1999, 23, 3, 295-298.
5. Berger J.R., Major E.O.: Progressive multifocal leukoencephalopathy; *Seminars in Neurol.*, 1999, 19, 2, 193-200.
6. Berger J.R., Pall L., Lanska D., Whiteman M.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infections; *J. Neurovirol.*, 1998, 4, 1, 59-68.
7. Bertrand E., Lewandowska E., Nerurkar V. *et al.*: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and cerebral toxoplasmosis in an adult patient, with no symptoms of underlying immunosuppressing illness; *Folia Neuropathol.*, 1998, 36, 4, 229-234.
8. Ciufecu E.S.: Familia *Papovaviridae* – genul *Polyomavirus.* Virusurile umane VBK şi VJC; *Virologie Medicală*; Editura Fundaţiei „România de mâine", Bucureşti, 2002.
9. Demeter L.M.: JC, BK and Other Polyomaviruses Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (coord.), ediţia a V-a, Vol. 2, Churchill-Livingstone, 2000, 1645-1651.
10. Giesen von H.J., Neuen-Jacob E., Dorries K. *et al.*: Diagnostic criteria and clinical procedures in HIV-1 associated progressive multifocal leukoencephalopathy; *J. Neurol. Sci.*, 1997, 147, 1, 63-72.
11. Hou J., Major E.O.: Progressive multifocal leukoencephalopathy: JC virus induced demyelination in the immune compromised host; *J. Neurovirol.*, 2000, 6 (Suppl. 2), S98-S100.
12. Ingrand D., Gray F.: Progressive multifocal leukoencephalopathy: virological and neuropathological aspescts; *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1997, 45, 2/3, 127-134.
13. Koralnik I.J., Boden D., Mai V.Y. *et al.*: JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy; *Neurol.*, 1999, 52, 2, 235-260.
14. Kodetova D., Jirasek A., Briner J., Fales E.: Progressive multifocal leukoencephalopathy: morphologic possibilities of diagnostic classification methods and in situ hybridization; *Ceskoslovenska Pathol.*, 1999, 35, 1, 5-9.
15. Lima de M.A., Andrade de F.V., Etchehere R.M., Silva-Vergara M.L.: Progressive multifocal leukoencephalopathx as initial manifestation of acquired immunodeficiency; *Rev. Soc. Brasiliera Med. Trop.*, 1998, 31, 6, 569-574.
16. Przepiorka D., Jaeckle K.A., Birdwell R.R. *et al.*: Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with low-dose interleukin-2; *Bone Marrow Transpl.*, 1997, 20, 11, 983-987.

17. Sadler M., Nelson M.R.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV; *Intern. J. STD-AIDS*, 1997, 8, 6, 351-357.
18. Stoner G.L., Ryschkewitsch C.F.: Reappraisal of progressive multifocal leukoencephalopathy due to simian virus 40; *Acta Neuropathol.*, 1998, 96, 3, 271-178.
19. Tassie J.M., Gasnault J., Bentata M. *et al.*: Survival improvement of AIDS–related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of protease inhibitors. Clinical Epidemiology Group. French Hospital Database of HIV; *AIDS*, 1999, 13, 14, 1881-1887.
20. Wasmuth J.C., Wasmuth-Pietzuch A., Spengler U., Rockstroh J.K.: Die progressive multifocale Leukoenzephalopathie; *Medizinische Klinik*, 1999, 94, 5, 264-273.
21. Wein F., Francis G.S., Gans M.S. *et al.*: Neuro-ophthalmic findings in progressive multifocal leukoencephalopathy; *Canad. J. Ophthalmol.*, 1998, 33, 5, 270-275.

Bolile demielinizante ale sistemului nervos central

Doina Azoicăi

Introducere

Bolile demielinizante (BD) reprezintă un grup de afecţiuni neurologice caracterizate anatomopatologic prin distrucţie focală sau generalizată a mielinei de la nivelul sistemului nervos central (SNC), însoţită de o reacţie inflamatorie. Cu toate că etiopatogenia acestor afecţiuni nu este complet cunoscută, prezenţa cazurilor în practica clinică şi multitudinea formelor sub care se prezintă situează BD între capitolele importante de patologie umană.

În grupul BD sunt încadrate: *scleroza în plăci* (SP), care este cea mai frecventă afecţiune neurologică demielinizantă; *encefalopatia acută diseminată sau subacută*; *leucoencefalita acută hemoragică*; *mielopatia asociată virusului HTLV$_1$*.

În aceste afecţiuni, în absenţa reacţiei inflamatorii, leziunile pot apărea ca urmare a unor anomalii de origine genetică a metabolismului mielinei după expunerea la substanţe toxice, cum ar fi monoxidul de carbon, sau în cadrul unor infecţii virale oportuniste ale oligodendrocitelor sub forma leucoencefalopatiei multifocale progresive, care este prezentă la persoanele cu imunodepresie, dar toate acestea nu sunt încadrate în afecţiunile demielinizante. În ansamblu, aceste afecţiuni evoluează sub forma unor episoade succesive de tulburări neurologice focale sau multifocale justificate de leziunile SNC. Se produc pusee cu remisiuni şi recăderi fără o periodicitate sau cauză cunoscute. Cei mai afectaţi sunt adulţii tineri. Crizele se pot succeda de 3-4 ori în primii ani, iar episodul inaugural poate să nu fie depistat clinic. În cursul unui episod tipic, simptomele se agravează în câteva zile, iar starea generală se restabileşte în săptămâni sau luni. Remisiunile pot fi complete, mai ales după primul puseu, iar recuperarea variază în funcţie de particularităţile formei clinice sau de la un episod la altul. Crizele urmează o evoluţie nefavorabilă progresivă, însoţită de un deficit din ce în ce mai important. Decesul se produce după mulţi ani de la debut.

Manifestările clinice sunt dependente de localizarea focarelor de demilienizare. Pacientul prezintă tulburări de vedere, nistagmus, dizartrie, diminuarea sensibilităţii profunde şi a posturii, ataxie, paralizie a unuia sau mai multor membre, spasticitate şi tulburări de micţiune. Diagnosticul se stabileşte printr-o evaluare clinică complexă (anamneză, înregistrarea semnelor obiective neurologice) sau prin examene complementare (evaluări urologice, scaner cerebral, rezonanţă magnetică nucleară). Creşterea titrului imunoglobulinelor în lichidul cefalorahidian (LCR) poate orienta diagnosticul, fără însă a-l preciza fără echivoc.

Scleroza în plăci

Etiologia acestei maladii este încă incertă. Cercetarea factorilor imuni sau infecţioşi au adus în discuţie o astfel de cauză posibilă, iar evidenţierea unor particule virale asemănătoare cu HTLV$_1$ la nivelul ţesutului cerebral ar justifica această supoziţie imun-infecţioasă.

Procesul epidemiologic

Caracteristicile sclerozei în plăci (SP) au fost evidenţiate prin studiile epidemiologice care au subliniat faptul că manifestările de debut apar la vârsta de 30-40 de ani – 11). La nivel mondial se estimează că 1,1 milioane de persoane suferă de această boală şi 300.000 cazuri sunt semnalate în SUA (6). Frecvenţa îmbolnăvirilor este mai mare la femei (60%) şi într-o proporţie redusă la extremele de vârstă (în copilărie sau peste 60 de ani).

Maladia este semnalată în ariile geografice cu climă temperată sau tropicală, dar incidenţa este extrem de variabilă şi în interiorul unui anumit areal geografic. În zonele de Nord din Europa, SUA şi Canada, se estimează o prevalenţă de aproximativ 12 cazuri/100.000 persoane pe an în vârstă de 20-50 de ani. Prevalenţa cea mai crescută, cunoscută până în prezent, este de 250 cazuri la 100.000 de persoane în insulele Orkney din nordul Scoţiei. Australia, Noua-Zeelandă, zona de sud a SUA prezintă valori ale incidenţei mai reduse. În Japonia s-au înregistrat 2 cazuri la 100.000 loc., iar în Africa, boala este rareori semnalată. Studiile efectuate în SUA, Europa şi Australia au relevat faptul că, în

ultimii 20 de ani, prevalenţa SP a crescut considerabil, fapt care ar putea fi consecinţa evoluţiei tehnicilor de depistare şi diagnosticare a bolii.

Evaluările epidemiologice ale factorilor de risc posibil implicaţi în SP au pus în discuţie etiologia virală, dar *factorii genetici* au fost, de asemenea, suspectaţi a interveni în producerea bolii, ca urmare a constatării unei prevalenţe crescute a SP la persoanele de rasă albă; la rudele de gradul I ale bolnavilor cu SP, riscul creşte de 15 ori faţă de martori. La gemeni, concordanţa bolii este de 25%, faţă de 2-3% la restul populaţiei. Intermedierea mecanismelor de producere a bolii prin sistemul HLA a fost demonstrată ca urmare a prezenţei la bolnavi a unui profil comun, respectiv a alelelor regiunii HLA-B_7, DR 2 şi DQW,1, iar la bolnavi, alela HLA-B 12 este mai puţin frecventă decât la populaţia sănătoasă, ceea ce ar pleda pentru existenţa unui factor genetic protector faţă de SP (24).

Factorii autoimuni. Studiile experimentale au permis reproducerea leziunilor din SP prin inducerea unei encefalopatii alergice. La animalul de experienţă, o infecţie virală poate antrena o demielinizare cronică. Nu s-a identificat existenţa unui antigen specific prezent la bolnavii cu SP. Puseele acute sunt asociate modificărilor monocitelor şi limfocitelor circulante şi creşterii secreţiei prostaglandinelor de către macrofage. Concomitent, sunt prezente o diminuare a funcţiei celulelor supresoare şi o creştere a numărului limfocitelor T activate, puse în evidenţă prin expresia numeroaselor antigene de suprafaţă. Sub influenţa limfocitelor T se produce o creştere a nivelului imunoglobulinelor şi un deficit de secreţie de interferon, ceea ce traduce o diminuare a funcţiei celulelor tumorale NK (1). În LCR, activarea celulelor T este înregistrată mai ales în perioada acută a bolii, când se remarcă şi o producere în exces de imunoglobuline G (IgG) la nivelul SNC. Infecţia virală poate fi implicată în aceste mecanisme imune, dar studiile nu sunt încă concludente pentru susţinerea ipotezei (4, 21).

Factorii favorizanţi menţionaţi ar fi cei infecţioşi, traumatici şi emoţionali (graviditatea, investigaţiile medicale de tip invaziv) (2). Un subiect controversat îl constituie efectul declanşant al puseelor, prin administrarea unor preparate vaccinale. Studiile nu au dovedit relaţia certă, dar măsuri de precauţie sunt recomandate în cazul efectuării unor vaccinări la persoanele cu risc de SP (22).

Semne clinice de recunoaştere

Primul puseu debutează printr-un semn clinic unic, aproximativ 40% dintre pacienţi prezintă un episod de nevrită optică, care se asociază cu pierderea acuităţii vizuale şi prezenţa durerii la mobilizarea globilor oculari. Scotoamele centrale trădează afectarea vederii maculare, iar afectarea câmpului vizual poate fi variată şi însoţită de pierderea capacităţii perceperii culorilor. Semnele inflamatorii sunt exprimate prin papilită, astfel încât toate aceste manifestări precoce ar putea constitui elemente de prognostic pentru instalarea SP (15). Semnele neurologice relevante sunt cele care evidenţiază leziuni ale trunchiului cerebral, cerebelului şi măduvei (14). Leziunile medulare severe pot determina un sindrom de secţiune Brown-Séquard, fiind considerat ca o mielită transversă. Semnele de atingere medulară sunt manifestările formelor avansate de SP (5). Tulburările psihice severe, cele afective şi depresia sunt frecvente şi reprezintă dovada leziunilor la nivelul substanţei albe subcorticale sau centrale. Simptomatologia neurologică de focar cerebral este rară, dar posibilă în SP.

Evoluţia clinică este imprevizibilă, iar 80% din cazuri evoluează sub formă de pusee, cu momente de remisiune fără tulburări funcţionale pe o perioadă de 10 ani (10). În situaţia evoluţiilor progresive, încă de la debut, bolnavii pot prezenta un handicap important, înainte chiar de perioada de 10 ani. Manifestarea fulminantă, extrem de rară, poate fi cauzată de o formă acută cu reacţie inflamatorie intensă la nivelul plăcii (12, 13).

Nu sunt cunoscute încă metode eficiente de prevenţie, iar tratamentul urmăreşte, în general, să amelioreze starea bolnavului în timpul puseelor, să diminueze intensitatea simptomelor, să prevină recăderile şi progresia leziunilor, să diminueze intensitatea simptomelor (3, 8, 9, 16, 23, 25, 26).

Encefalomielita acută diseminată

Encefalomielita acută diseminată (EMAD) este definită ca o encefalită sau mielită monospastică, cu debut brutal, caracterizată printr-o simptomatologie generată de leziunile produse la nivelul substanţei albe a creierului sau măduvei (18). Boala poate avea evoluţie gravă sau uşoară şi, în general, inconstantă. Ea apare fie după vaccinarea antirabie sau antivariolă, fie după o boală infecţioasă acută cum ar fi rujeola. Etiopatogenia bolii rămâne incomplet elucidată, dar leziunile sunt sugestive pentru o reacţie de hipersensibilizare la nivelul mielinei.

După administrarea vaccinului *antirabie* Semple, care conţine ţesut cerebral, rar utilizat în prezent, s-a constatat apariţia frecventă a unei encefalopatii sau mielite de gravitate crescută, care ar corespunde cu o reacţie de hipersensibilizare la nivelul zonei de administrare a preparatului. Acest răspuns la antigenele de origine nervoasă poate să aibă o incidenţă variabilă de 1/1.000 persoane vaccinate sau 1/5.000. Un sindrom identic poate apărea după imunizarea cu un vaccin care conţine substanţă cerebrală neinfectată, virusul fiind infectat, ceea ce demonstrează că virusul rabiei nu are nici o contribuţie la producerea bolii (7). În cazul vaccinului preparat din virusul rabiei, cultivat pe embrion de raţă şi apoi inactivat, aceste fenomene sunt practic îndepărtate. Accidentele paralitice apar la tinerii adulţi, iar vârsta corespunde cu perioada posibilă de instalare a sclerozei în plăci, mecanismele fiind practic aceleaşi. *Vaccinarea antivariolă* era urmată de EMAD, cu o incidenţă de 1 caz la 5.000 de imunizări, mai ales la administrarea primei doze şi mai rar în situaţia revaccinărilor. Absentă la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani, în cazul sugarilor, reacţia postvaccinală a fost interpretată ca fiind toxică şi mai puţin imună. *Rujeola* poate determina complicaţii neurologice într-un caz la 1.000 de îmbolnăviri. Mortalitatea este în medie de 20%, ca urmare a leziunilor sechelare grave. Sindromul EMAD urmează la câteva zile după instalarea exantemului,

indiferent de severitatea rujeolei, şi ar fi urmarea unei reactivităţi a limfocitelor sistemice faţă de proteinele de bază ale mielinei. *Varicela* şi *rubeola* pot prezenta, în cazuri excepţionale, în evoluţia lor fenomene asemănătoare vaccinării antivariolă. Prevalenţa acestor complicaţii este de 1 la 4.000 până la 10.000 de cazuri. Au mai fost descrise manifestări neurologice după parotidita epidemică sau în *infecţiile cu mycoplasme*, ceea ce sugerează faptul că EMAD corespunde unei reacţii de hipersensibilizare, mai mult decât ca un răspuns direct al infecţiei virale asupra creierului sau măduvei.

Semne clinice de recunoaştere

Boala debutează brusc, prin cefalee, delir şi, ulterior, stare de letargie şi comă. Prognosticul este rezervat, crizele convulsivante de la debut fiind din ce în ce mai frecvente şi se însoţesc cu redoarea cefei, iritaţie meningiană şi febră. Manifestările neurologice de atingere medulară sunt tipice fie unei cvadriplegii flasce, fie monopareză sau hemiplegie. Reflexele tendinoase sunt abolite la debut şi, ulterior, devin exagerate. Se asociază incontinenţa urinară şi tulburări neurologice oculare (nistagmus, paralizii oculare etc.). Semnele atingerii cerebeloase pot domina mai ales după infecţia cu virusul herpes-Zoster. Dintre supravieţuitori, jumătate pot prezenta deficite reziduale.

Prevenţia

Prevenţia constă în reducerea riscului de boală, prin administrarea preparatelor vaccinale sau înlocuirii unor vaccinuri reactogene cu produse care să nu conţină ţesut cerebral. Prevenţia bolilor virale care ar putea induce afecţiunea demielinizantă constituie măsura cea mai eficientă de reducere a riscului pentru EMAD.

Encefalomielita acută necrozantă hemoragică

Este o afecţiune rară a SNC, urmare a unei distrucţii tisulare de tipul encefalomielitei acute necrozante hemoragice (EMANH) care poate să apară brusc după o infecţie a căilor aeriene superioare. Leziunile anatomopatologice se caracterizează prin lichefierea substanţei albe a uneia sau ambelor emisfere, la nivelul trunchiului cerebral sau al măduvei. În afară de debutul prin fenomene apoplectice şi a rapidităţii progresiei bolii, EMANH este din punct de vedere clinic mult asemănătoare cu EMAD. Moartea poate surveni în 48 de ore, iar semnele neurologice anterioare acestui moment sunt uni- sau bilaterale. Examenul LCR relevă o reacţie deosebit de intensă şi chiar comparativă cu cea întâlnită în alte boli demielinizante. Modelele experimentale prin utilizarea unor endotoxine, vaccin anti-tuse convulsivă sau a factorului de desensibilizare la histamină au permis reproducerea leziunilor asemănătoare cu cele din EMANH, de tipul unei reacţii Sanarelli-Schwartzman la nivel cerebral. Diagnosticul etiologic, măsurile prevenţionale sau terapeutice rămân a fi elucidate în perspectiva cercetărilor ulterioare.

Mielopatia asociată infecţiei cu $HTLV_1$

Această afecţiune, denumită şi parapareza spastică tropicală (PST), este consecutivă fie apariţiei progresive a spasticităţii membrelor inferioare, durerilor lombare, tulburărilor sfincteriene rectale sau urinare, fie a tulburărilor de sensibilitate proprioceptive după o infecţie cu virusul $HTLV_1$ (17, 20). Argumentele în sprijinul acestei etiologii virale sunt bazate pe prezenţa anticorpilor anti-$HTLV_1$ în ser şi LCR, izolarea agentului patogen din globulele albe sangvine sau LCR şi detectarea particulelor virale la nivelul SNC.

Procesul epidemiologic

Mielopatia cronică progresivă asociată infecţiei cu $HTLV_1$ este endemică în Japonia de Sud, unde clima este temperată, iar PST, cu aceeaşi etiologie, apare în regiunile tropicale ale insulelor Caraibe, America de Sud şi Africa, instalându-se, mai ales, la persoanele de rasă neagră. Vârsta medie a debutului bolilor este de 30-60 de ani, afectând mai ales femeile. În zonele endemice, prevalenţa anticorpilor anti-$HTLV_1$ în ser este de 20%, fiind mult mai crescută decât numărul persoanelor simptomatice.

Sursa o poate constitui bolnavul cu forme tipice sau inaparente de boală. **Transmiterea** agentului patogen se poate realiza fie pe cale sexuală sau vertical, de la mamă la făt, fie ca urmare a unei transfuzii de sânge. Perioada de latenţă este de 2 ani, în cazul accidentelor transfuzionale, şi mai mulţi ani la copiii contaminaţi *in utero*. Deoarece sindromul neurologic specific infecţiei cu $HTLV_1$ se semnalează şi în zone non-endemice, se presupune că această mieliopatie este asociată unui haplotip HLA specific şi deci ar prezenta şi o componentă genetică.

Semne clinice de recunoaştere

Debutul este semnalat prin scăderea forţei musculare la nivelul membrelor inferioare, cu sau fără dureri lombare. Apar progresiv parestezii şi tulburări urinare. Obiectiv, se constată spasticitatea membrelor inferioare cu hiperreactivitate. În peste 50% dintre cazuri se produc tulburări de sensibilitate. În situaţii rare, apar tulburări motorii şi la membrele superioare, cu spasticitate, sindrom cerebelos şi atingerea unor nervi cranieni. Evoluţia este lentă, pe o durată de câţiva ani, iar patogenia şi tratamentul rămân incomplet cunoscute (19).

Bibliografie

1. Archelos J.J.: The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis; *Ann. Neurol.*, 2000, 47, 694-698.

2. Confavreux C.: Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis; *N. Engl. M. Med.*, 1998, 339, 285-291.
3. Fazekas F.: Randomized placebo-controlled trial of mouthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing – remitting multiple sclerosis; *Lancet*, 1997, 349, 589.
4. Genain C.: Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis; *Nat. Med.*, 1999, 5, 2-7.
5. Gonzalez-Scarano F.: Multiple sclerosis disease activity correlates with godolinium senhanced magnetic resonance imaging; *Ann. Neurol.*, 1987, 21, 300-305.
6. Hauser S.L., Goodkin D.E.: Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. În: *Principles of internal medicine*; E. Braunwald *et al.* (coord.), International Ed, 2001, 2452-2462.
7. Humachudha T.: Myelin basic protein as an encephalotigen in encephalomyelitis following rabies vaccination; *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 369-372.
8. Jacobs L.D.: Intramuscular interferon beta 1a initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis; *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 898-901.
9. Johnson K.P.: Extended use of glatiramer acetate (copaxona) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability; *Neurology*, 1998, 50, 701-703.
10. Lucchinetti C.: Eterogenity of multiple sclerosis lesions implications for the pathogenesis of demyelination; *Ann. Neurol.*, 2000, 47, 707-709.
11. Noseworthy J.H.: Medical progress: multiple sclerosis; *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 938-940.
12. Okoenberg J.R., Hauser S.L.: The molecular pathogenesis of multiple sclerosis. În: *Molecular neurology*, Martin J.B. (coord.), Scientific American Medicine, New York, 1998.
13. Paty D.W.: MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation evoked potentials, oligoclonal bandy and CT; *Neurology*, 1988, 38, 180-185.
14. Poser C.M.: New diagnostic criteria for multiple sclerosis. Guidelines for research protocols; *Ann. Neurol.*, 1983, 13, 227-230.
15. Rizzo J.F., Sessell S.: Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: A long-term prospective study; *Neurology*, 1988, 38, 185-190.
16. Rudick R.A., Goodkin D.E.: *Multiple sclerosis therapeutics*; Rudick R.A., Goodkin D.E. (coord.), Martin Dunitz, Londra, 1999.
17. Sever J.L., Gibbs C.J.: Retroviruses in the Nervous System. Proceedings of a Symposium sponsored by the National Institutes of Health; *Ann. Neurol.*, 1988, 23 Suppl.
18. Stuve O., Zamvil S.: Pathogenesis, diagnosis and treatment of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM); *Curr. Opin. Neurol.*, 1999, 12, 395-400.
19. Zhao G.J. *et al.*: Effect of interferon beta-1b in MS: Assessment of annual accumulation of PD/T 2 activity on MRI. UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group; *Neurology*, 2000, S4, 200-205.
20. Waksman B.H.: Multiple sclerosis – relation ship to a retrovirus?; *Nature*, 1989, 337, 599-601.
21. Weiner H.L., Hafler D.A.: Immunotherapy of multiple sclerosis; *Ann. Neurol.*, 1988, 23, 211-215.
22. Weinsshenker B.G. *et al.*: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory disease; *Ann. Neurol.*, 1999, 46, 878-880.
23. *** Prisms Study Group: Ramdomised double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing remitting multiple scleros; *Lancet*, 1998, 352, 1498-1500.
24. *** The Multiple Sclerosis Genetics Group: Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic eterogenicity; *Hum. Mol. Gen.*, 1998, 7, 8-10.
25. *** European Study Group on Interferon β-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis; *Lancet*, 1998, 352, 1491-1494.
26. *** The Owims Study Group: Evidence of interferon β-1a dose response in relapsing-remitting MS; *Neurology*, 1999, 53, 679-680.

Boli cauzate de prioni

Doina Azoicăi

Date generale

Bolile cauzate de prioni sunt maladii grave, întâlnite la om şi animale, întotdeauna mortale, produse de agenţi patogeni neconvenţionali, cu transmitere interumană sau interspecie (animal-om) şi care se caracterizează printr-o perioadă lungă de incubaţie (ani, decenii), urmată de demenţă progresivă prin afectarea sistemului nervos central.

Prima manifestare clinică cunoscută a fi cauzată de prioni a fost cea produsă la animale şi denumită *scrapie*, descoperită încă din 1723. În 1938, medicii veterinari Cuillé şi Chelle (6) au demonstrat posibilitatea de transmitere a agentului patogen al acestei maladii. Boala umană a fost individualizată, pentru prima dată, în 1920-1921, de către Creutzfeldt şi Jakob, iar Gajdusek a primit Premiul Nobel, în 1976, pentru faptul că a demonstrat experimental posibilitatea de reproducere a bolii *Kuru* şi *Creutzfeldt-Jakob* la cimpanzeu. Prusiner a

Tabelul I
Evoluţia anuală a cazurilor de encefalopatie spongiformă bovină în Anglia, în perioada 1985-2000
(după M.V. Câmpeanu – 4)

Anul	Număr cazuri
1985	63
1987	442
1988	2.469
1989	7.137
1990	14.181
1991	25.032
1992	36.682
1993	34.370
1994	23.945
1995	14.302
1996	8.016
1997	4.312
1998	3.179
1999	2.274
2000	1.512

confirmat, în 1980, ipotezele lansate de Alper în 1967 şi Latarjet în 1970, cu privire la posibilitatea implicării în etiologia acestor boli a unor *particule infecţioase proteice denumite prioni*, care determină modificări histologice şi fiziopatologice specifice. Epidemia denumită „boala vacilor nebune" care a debutat în Anglia, în 1985, a avut implicaţii economice deosebite, dar şi medicale, prin participarea agentului cauzator al encefalopatiei spongiforme bovine (ESB) în producerea, la om, a unei noi forme clinice a bolii Creutzfeldt-Jakob (26). În 1997, neurologul Stanley Prusiner, primul care a deschis calea cercetărilor pentru cunoaşterea prionilor şi care a realizat corelaţia dintre aceştia şi encefalopatiile subacute spongiforme transmisibile, a primit premiul Nobel pentru Medicină şi Fiziologie.

Principalele entităţi patogenice la animalele domestice sunt cunoscute de o perioadă lungă de timp, la ovine şi caprine în particular, în Europa. Din 1732, au fost semnalate cazuri în provinciile din sud-estul Angliei, iar în secolul al XIX-lea s-au extins în Australia, prin importul oilor merinos. *Formele de encefalopatie spongiformă subacută transmisibilă* (ESST) sunt considerate boli cu prezenţă naturală la animale, pot fi considerate zooantroponoze, cu răspândire în toate continentele. În Franţa au fost descrise în sudul ţării, dar în prezent sunt răspândite pe tot teritoriul. Se remarcă faptul că diversele rase de ovine au o receptivitate diferită la boală, explicabilă prin particularităţile complexului major de histocompatibilitate. Prin utilizarea carcaselor de animale la fabricarea făinii alimentare, bogate în proteine, începând cu anul 1981, se profilează riscul de răspândire a acestor maladii (10).

Scrapia semnalată la micile rumegătoare, cunoscută de trei secole, s-a extins în Australia, Noua Zeelandă, ţări care erau considerate indemne. Incidenţa exactă este dificil de estimat, dar unele regiuni sunt bine cunoscute ca prezentând un număr important de cazuri. Incidenţa cazurilor clinice, în turmele de animale, este estimată la 1-5% din producţia anuală. Prin variabilitatea mare antigenică (peste 20 de tipuri identificate), atât manifestările clinice, cât şi aspectele epidemiologice de răspândire sau transmitere sunt foarte diferite.

Encefalopatia spongiformă la vizon a fost descrisă în 1963, o dată cu extinderea crescătoriilor de vizoni, şi a fost asociată cu utilizarea, pentru alimentaţia acestora, a carcaselor de rumegătoare. Sunt semnalate, totodată, diverse tipuri de agent patogen.

Encefalopatia spongiformă a felinelor şi bovinelor a fost identificată pentru prima dată în Anglia, în noiembrie 1986. Până la 6 ianuarie 1995, au fost semnalate 148.142 cazuri, astfel încât manifestarea a fost considerată ca o uriaşă epizootie, având drept cauză principală consumul de făină de carne şi oase contaminate. Mai mult de jumătate din turmele de animale din Anglia (52,5%) au fost afectate de astfel de îmbolnăviri. În alte zone ale lumii au fost identificate cazuri sporadice şi, în mod particular, pentru zona cu endemicitate cea mai mare (Anglia), numeroase alte specii de animale au fost afectate (de exemplu, animalele din parcurile zoologice, felinele domestice) (1). Această tulpină comună, care a fost diseminată prin alimente contaminate, a fost responsabilă pentru majoritatea cazurilor observate în Anglia (Tabelul I) (4).

În februarie 1992, encefalita spongiformă bovină (ESB), manifestată sub formă enzootică în Anglia, a fost confirmată ca sporadică în Irlanda, sultanatul Oman, Suedia şi Franţa. Ulterior, s-au mai declarat cazuri la animale în Germania, Canada, Danemarca, Italia, Portugalia. Îmbolnăvirile din ţările Uniunii Europene, subestimate ca număr, se datorează exportului de animale provenite din Anglia (în 1985-1990 s-au înregistrat 33.424 animale exportate, majoritatea în Portugalia – 12.000, Irlanda şi Germania, Spania, Olanda, Italia) sau prin făina contaminată (71.706 tone – majoritatea exportată în Franţa, Danemarca, Belgia) (Tabelul II) (40).

Boala Creutzfeldt-Jakob (BCJ), ca boală umană, clasificată în categoria ESST, prezintă numeroase aspecte incerte ale mecanismelor patogenice, cât şi ale celor epidemiologice. Incidenţa BXCJ, cunoscută până în prezent, este destul de redusă (1 caz/1 milion de locuitori). Spre deosebite de alte ESST, cum ar fi boala Kuru, repartiţia BCJ este uniform sporadică

Tabelul II
Incidența encefalopatiei spongiforme la bovine în unele țări europene (40)

Țara	1987 și înainte	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Franța	0	0	0	0	5	0	1	4	3	9
Irlanda	0	0	15	14	17	18	16	19	16	26
Portugalia	0	0	0	1	1	1	3	12	14	12
Elveția	0	0	0	2	8	15	29	64	68	35

Tabelul III
Incidența anuală a bolii Creutzfeldt-Jacob în diversele etape de supraveghere (41)

Țara	Perioada	Incidența (caz/milion)
Chile	1973-1977	0,31
	1978-1983	0,89
Ex-Cehoslovacia	1972-1986	0,66
Franța	1968-1977	0,34
	1978-1982	0,58
	1992-1994	0,78
Germania	1979-1990	0,31
	1993-1994	0,68
Israel	1963-1972	0,75
	1973-1987	0,91
Italia	1958-1971	0,05
	1993-1994	0,61
Japonia	1975-1977	0,45
Olanda	1993-1994	0,92
Noua-Zeelandă	1980-1989	0,88
Elveția	1988-1990	0,80
Anglia	1964-1973	0,09
	1970-1979	0,31
	1980-1984	0,47
	1985-1989	0,46
	1990-1994	0,82
SUA	1973-1977	0,26
	1986-1988	0,83

(Tabelul III). Din punct de vedere epidemiologic, se disting trei forme de BCJ: sporadice, care reprezintă 90% din totalul de cazuri și poate fi datorată mutațiilor somatice spontane produse la gazda umană de către proteina prionică; 5-10% forme familiale autosomal dominante; <1% iatrogene. Studiile efectuate în Franța, în perioada 1992-1995 (INSERM, Unité 360, Villejuif), au urmărit situația a 217 cazuri, cu excepția celor produse prin contaminare iatrogenă, ca urmare a utilizării hormonilor de creștere. Incidența anuală, prin înregistrarea acestor date, a fost de 0,86-1,07 cazuri la 1 milion de locuitori/an; 80% fiind sporadice, 17-18% corelate cu o mutație genetică familială, 2-3% prin contaminare interumană de origine iatrogenă (grefă de cornee, aplicarea electrozilor intracerebrali). Față de alte țări, incidența înregistrată în Franța este comparabilă, semnalându-se o creștere progresivă începând cu anul 1968 (0,34/1milion de locuitori/an în perioada 1968-1977; 0,58 pentru 1978-1982; 0,94 pentru 1992-1995).

Un studiu efectuat în SUA relevă un nivel al mortalității, prin BCJ, de 0,9 decese la 1 milion de locuitori (35). În Canada, din 334 decese, în perioada 1978-1993, raportul femei/bărbați a fost de 1:1 sau 1:0, numărul lor variind între 14 și 34/an. Se remarcă o tendință de creștere în timp de la 1,2 decese/milion locuitori în 1979, la 1,7/milioane locuitori în 1993, explicată de utilizarea, în special, a hormonilor de creștere. În 1983, a fost creat un registru național pentru supravegherea cazurilor de BCJ la persoanele care au primit hormoni de creștere și s-a dezvoltat o rețea de laboratoare de combatere a acestei maladii prin extinderea investigațiilor în eventualitatea transmiterii agentului patogen și pe alte căi (transfuzii de sânge, organe transplantate). După apariția cazurilor de ESB, a fost cercetată relația dintre cele două forme de ESST, respectiv ESB și BCJ. Nu s-a semnalat nici o relație semnificativ statistică între incidențele celor două forme de boală. Datele epidemiologice existente nu au condus la o concluzie relevantă. Incidența anuală a cazurilor de BCJ, între 1990 și 1994, este aproximativ asemănătoare în 5 țări europene și ea variază între 0,61 (Italia indemnă pentru ESB), 0,92 (Olanda indemnă pentru ESB) și 0,82 cazuri la 1 milion de locuitori/an în Anglia (cunoscută a fi endemică pentru ESB).

Boala Kuru a fost semnalată numai în Papua-Noua Guinee, înregistrând un număr total de 2.600 cazuri diagnosticate până în 1958, când s-a considerat momentul întreruperii manifestării ei (6).

Boala Gerstmann-Sträussler-Schenker este extrem de rară (5 familii), ca de fapt şi insomnia familială fatală (3 familii), aceste două maladii fiind consecinţa mutaţiilor genei codante pentru PrP.

Agentul etiologic

Spre deosebire de virusuri, bacterii şi alte tipuri convenţionale de agenţi cauzatori de infecţii, prionii nu au nici ARN, nici ADN necesare pentru multiplicarea lor în celula gazdă (25). Aceşti „agenţi neconvenţionali" posedă proprietăţi fizico-chimice asemănătoare cu cele întâlnite la alte clase de virusuri (12) şi care constau din: dimensiuni mici – 15-40 nm; sunt invizibili la microscopul electronic, fiind de 100 de ori mai mici decât cele mai mici virusuri cunoscute; densitatea asupra gradientului de zaharoză, situată între 1,08-1,30 g/cm^3; hidrofobicitate, agregare; rezistenţă la căldură (sunt inactivaţi la temperatura de peste 136°C); numai temperatura umedă este eficace; prezintă rezistenţă la ultrasunete, la ultraviolete (doza de inactivare este de 42.000J/m^2) (1, 23) şi, în mod deosebit, la radiaţiile ionizante (doza de inactivare este de 37% din 199.000 grays); sunt, de asemenea, rezistenţi la nuclează, formaldehidă, detergenţi şi beta-propionolactonă. Această rezistenţă deosebită la multiple substanţe, ca şi la toate metodele de sterilizare clasice, explică posibilitatea transmiterii bolii după intervenţia neurochirurgicală, prin contaminare instrumentară, cât şi absenţa materialului genetic (ARN sau ADN), care poate rezista la substanţele descrise anterior (22). Agenţii chimici activi pentru prioni sunt soda şi apa de Javel; expunerea la sodă timp de 1 oră la 20°C şi la hipoclorit de sodiu timp de 1 h la temperatura mediului ambiant sunt singurele proceduri de decontaminare chimică recomandate de OMS. Ureea poate să reducă infecţiozitatea cu 2-3 log dacă este utilizată în concentraţie finală de 6-8 M, iar formolul este capabil chiar să „protejeze" de inactivarea prin autoclavare (4).

Prionii generează boli neurodegenerative subacute, evoluând într-un singur sens şi care debutează după o foarte lungă perioadă de incubaţie (35-40 de ani la om). Simptomele clinice sunt totdeauna neurologice, de tip central, iar afectarea periferică este excepţională. Cu ajutorul modelelor experimentale, la hamsterul sirian auriu şi şoarece s-a putut determina cinetica infecţiei *in vivo*. Astfel, inocularea agentului infecţios pe cale periferică este urmată de localizarea acestuia în splină şi formaţiile limfatice digestive (15-20 zile după inoculare), splina fiind organul unde agentul persistă şi se multiplică o perioadă lungă de timp. Ulterior, afectează cordoanele medulare, probabil prin intermediul nervilor splanhnici, interesând apoi encefalul şi măduva spinării (15, 16, 17). Creierul este contagios începând cu a 2-a jumătate a perioadei de incubaţie, iar infecţiozitatea acestuia creşte treptat, până la apariţia semnelor clinice. Unele organe devin gazde ale virionilor cu mult timp înaintea declanşării simptomelor clinice. Cinetica multiplicării virionilor diferă după organele incriminate: în splină, după o creştere iniţială, infecţiozitatea atinge un platou care persistă până la moartea individului, pe când în sistemul nervos central, progresia titrului infecţiei este de tip exponenţial. Titrul infecţios, în momentul apariţiei semnelor clinice, este variabil de la o tulpină la alta şi de la un bolnav la altul. Totuşi, sistemul nervos central (SNC) concentrează cea mai mare doză de agent patogen (10^6-10^{12} particule infectante pe gram de ţesut); splina conţine 10^2-10^4 unităţi infecţioase, iar oasele şi muşchii nu transmit infecţia. Prezenţa unor titruri infecţioase crescute în faza asimptomatică, ca şi absenţa testelor de depistare explică parţial accidentele de contaminare interumană, observate în prezent. OMS (39) a clasat organele în categorii, în funcţie de infecţiozitatea lor, după cum urmează: I – infecţiozitate înaltă: creier, măduva spinării; II – infecţiozitate medie: splină, ganglioni limfatici, amigdale, ileon, colon proximal, placentă; III.A. – infecţiozitate slabă: nerv sciatic, colon distal, glande suprarenale, mucoasa nazală, hipofiză; III.B. – infecţiozitate foarte slabă: lichid cefalorahidian, timus, măduva osoasă, ficat, pulmon, pancreas; IV – infecţiozitate nedetectabilă: cheagul sangvin, serul, laptele, colostrul, glandele mamare, muşchii scheletici, inima, rinichi, tiroidă, glandele salivare, saliva, ovare, uter, testicule, veziculele seminale, fecalele.

Sistemul imunitar nu pare să joace un rol critic în derularea bolii naturale sau experimentale. Dormont (8) nu a constatat nici un răspuns imun specific în sângele periferic sau în lichidul cefalorahidian. Nu există nici un test serologic de depistare a contaminării individului nici în faza asimptomatică, nici în cea simptomatică. Individul contaminat, indiferent în ce fază s-ar afla (asimptomatică sau simptomatică), nu prezintă modificări chimice sau ale formulei sangvine, ale alterării parametrilor biochimici şi citologici ai lichidului cefalorahidian. Se pare totuşi că infecţia realizată pe cale periferică necesită un sistem reticulo-endotelial (SRE) cantitativ şi calitativ integru. Celulele foliculare dendritice şi/sau macrofage constituie primele ţinte ale agentului infecţios, de unde urmează neuroinvazia. Examenul neuropatologic rămâne, în prezent, singura metodă de diagnostic care constată glioză, rarefacţie neuronală şi spongioză, uneori plăci de amiloid, iar leziunile au caracteristica simetriei. Leziunile pot fi discrete sau chiar absente. Microscopia electronică nu poate evidenţia structura evocatoare a unui microorganism, cu toate că titrul infecţios poate fi ridicat în SNC.

Virionii, aceşti agenţi transmisibili neconvenţionali, au unele proprietăţi care îi apropie de virusurile convenţionale: sunt titrabili *in vivo*; au specificitate de gazdă; sunt mai multe suşe cu patogenitate diferită. În acelaşi timp, au şi proprietăţi diferite, cum ar fi: se replică indiferent de starea sistemului imunitar al gazdei; nu induc sinteza de interferon şi nu participă la fenomenele de interferenţă virală; nu produc efect citopatogen; nu se modifică *in vitro*; nici un acid nucleic specific nu a fost izolat din fracţiunile infecţioase; spectrul de inactivare fizico-chimică este diferit de cel al virusurilor convenţionale cunoscute; nici un tratament nu are influenţă asupra infecţiozităţii, în schimb, procedeele fizico-chimice vizând denaturarea sau degradarea proteinelor determină reducerea titrului infecţios (Tabelul IV).

Tabelul IV
Deosebirile între prioni şi virusuri (25)

Agentul infecţios	Forma	Structura	Reproducere	Patogenitate
Virusuri	Intracelular	ARN sau ADN într-un înveliş proteic	Ataşare de celulă; descărcare ARN sau ADN viral în interiorul celulei; redirecţionarea metabolismului celulei către sinteza de componente virale care vor fi asamblate în noi particule virale (virioni); eliberarea virionilor şi infectarea altor celule	Plante-virusuri, ARN Animale, om, virusuri ARN sau ADN
Prioni		Numai proteine, fără acid nucleic	Transformarea PrP celulară normală în PrP anormală (amplificare exponenţială)	Animale: TME, CWD, BSE; om: CYD, GSS, FFI, Kuru, SN, Alpers

Creierul animalelor contaminate, natural sau experimental, a fost supus la numeroase procedee de purificare a fracţiunilor infecţioase, ajungându-se la următoarele concluzii: agentul infecţios este asociat la structurile lipidice, este hidrofob; infecţiozitatea se datorează unei glicoproteine de 27-30 kD (proteina prionului PrP), rezistentă la proteinaza K (32); legarea de fosfolipide explică absenţa aparentă de antigenitate, care demonstrează lipsa răspunsului imunitar specific detectabil.

Toate aceste constatări experimentale l-au determinat pe Prusiner, în 1982, să propună denumirea de „prion" pentru „proteinaceous infectious particle", care se defineşte ca o entitate compusă exclusiv din proteina PrP (4, 32). Trei ani mai târziu, Oesch *et al.* (28) demonstrează că PrP este o proteină dependentă de gazdă, iar gena sa se găseşte la nivelul cromozomului 20. Meyer şi Balton (3, 21) constată existenţa a 2 PrP: una prezentă la individul normal, având o greutate moleculară de 33-35 kD şi sensibilă la proteinaza K şi denumită PrP-c, şi cealaltă, întâlnită la individul infectat, rezistentă la proteinaza K şi denumită PrP-sc sau PrP-res. În unele condiţii fizico-chimice, PrP-res polimerizează sub formă de fibrile, care la microscopia electronică este patognomonică pentru ESST şi scrapia asociată fibrilelor (SAF) (20). S-a sugerat că PrP-sc, când pătrunde într-o celulă normală, determină conversia PrP-c în PrP-sc. Procesul prin care are loc această conversie este neelucidat, dar poate implica o modificare chimică sau conformaţională (34).

Procesul epidemiologic

Formele clinice de ESST se dovedesc a fi diferite prin caracteristicile lor de răspândire şi modul de transmitere, respectiv: manifestare sporadică şi repartiţie geografică neuniformă (0,5-1 cazuri noi/1 milion de locuitori/an în zonele unde boala este inclusă în sistemul de supraveghere); exclusiv ereditară (cazurile familiale reprezentând 10% din totalul formelor de BCJ); endemică (ESB, encefalopatia transmisibilă a vizonului); natural contagioasă, ca în cazul scrapiei, boală a micilor rumegătoare transmisă vertical şi orizontal.

Transmiterea agenţilor nonconvenţionali *(prioni)* depinde de mai mulţi factori: tipul de ţesuturi infectate care au un rol de *inoculum*; tipul de organ din care provine fracţiunea infectantă şi stadiul în care se află infecţia; calea de pătrundere a inoculumului; doza şi tulpina de agent patogen; specia receptorului; vârsta acestuia, sexul şi calitatea sistemului reticulo-endotelial. Caracteristicile de transmitere semnalate prin studiile experimentale sugerează importanţa existenţei unei bariere între specii. Astfel, transmiterea în interiorul aceleiaşi specii poate fi eficientă în proporţie de 100%, om-cimpanzeu de 90%, iar om-şoarece, de 20%, ca urmare a existenţei genei PrP. Totodată, natura organelor contaminate (recunoscută ca fiind, în principal, SNC), calea de pătrundere a agentului patogen, pasajul succesiv al unor tulpini pe organisme animale pot influenţa particularităţile de transmitere a prionilor şi producere a bolii la animal şi/sau la om (Tabelul V).

Tabelul V
Eficacitatea căii de transmitere a prionilor având ca reper calea intracerebrală (după F. Denis – 6)

Calea de transmitere	Factor de multiplicare
Intracerebrală	1
Intravenoasă	10
Intraperitoneală	50
Subcutanată	25.000
Orală	125.000

Tabelul VI

Rezultatele unor studii privind posibilitatea transmiterii prionilor responsabili de producerea diferitelor forme de boală (40)

Specia țintă	BCJ - om	Scrapia ovine și caprine	ESB – bovine
Forma de manifestare	sporadică, familială, iatrogenă	enzootică (regiuni) sau sporadică (turma)	anazootică
Contaminare directă (contact)	nu	da +++	nu sau foarte rar
Contaminare indirectă (vector sau mediu)	nu	posibil, dar rar	nu
Contaminare prin alimente contaminate	nu	nedemonstrată	da +++ (făină de carne și oase contaminate)
Transmitere naturală (la alte specii)	nu	ovine ⇔ caprine (rar) ovine ⇔ vizon (SUA)	da Anglia
Transmitere iatrogenă (în cadrul aceleiași specii)	da (neurochirurgie)	da (rar la ovine)	nu (pentru stadiul actual de cunoștințe)
Transmitere experimentală (în afara speciei țintă)	maimuță (90-95%), hamster (11%), șoarece (20%), pisică (43%), capră (9%)	șoareci, hamsteri, ovine, caprine	vizon, șoarece, porcine, caprine, ovine

Transmiterea prionilor la animale poate fi posibilă pe cale orizontală, ca urmare a ingestiei de produse contaminate, sau verticală, transplacentar. Rolul laptelui este încă controversat (raportul Dormont) (7). Se remarcă faptul că *receptivitatea animalului* are un rol important în producerea bolii, chiar în urma contactului infectant semnalându-se cazuri care găzduiesc prionii, favorizează replicarea lor și eliminarea, pe diverse căi, fără să dezvolte însă boala, constituindu-se starea de *purtător sănătos*. Transmiterea prionilor în ESB este posibilă, deoarece este o maladie, în mod particular, contagioasă. Comparând diseminarea prionilor și riscul de producere a variatelor forme clinice (scrapia, ESB, BCJ), se remarcă diferența netă între specia umană și animală (Tabelul VI).

Transmiterea intra- și interspecie, prin alimente contaminate. În prezent, este de notorietate publică exemplul epizootiei de ESB produsă la bovinele din Anglia, care au consumat făină din carne și oase contaminate, provenind din prelucrarea carcaselor animalelor bolnave. Reproducerea experimentală a ESST prin administrarea orală a prionilor de origine bovină s-a dovedit a fi posibilă la șoareci, oi și capre. Totodată, producerea ESST a fost posibilă și prin ingestia de mici cantități de creier de vacă bolnavă de ESB.

Transmiterea verticală a fost dovedită printr-un studiu inițiat de Ministerul Britanic al Agriculturii, în 1996, și care a demonstrat contagiozitatea de 1-10% prin contactul dintre vaca bolnavă și vițel (40, 41). Acest risc crește cu cât gestanta se găsește în perioada ultimelor 6 luni de incubație a bolii. Totuși, datele actuale nu precizează, cu certitudine, care este modalitatea de transfer mamă-făt a prionilor (genetică, contaminarea *in utero,* transmitere perintală sau postnatală). Laptele nu este dovedit a fi implicat în procesul epidemiologic al ESB, dar au existat numeroase anunțuri adresate populației pentru atenția în direcția acestui risc, neconfirmat însă de cercetările științifice.

Transmiterea orizontală directă. În Anglia, 90% din șeptelurile unde a fost semnalată ESB au consemnat cel puțin 5 cazuri de boală. Dacă în scrapie prionii au fost identificați în secrețiile nazale, în cazul ESB, aceștia au fost puși în evidență numai în creier și măduva bovinelor. Ipoteza contagiozității ESB prin contact direct (mușcătură sau prin lins) nu pare a fi confirmată.

Transmiterea orizontală indirectă. Un studiu publicat *Lancet*, în 1996 (38), consemna faptul că acarienii din fânul pătulului pot fi locul de multiplicare a prionilor, aceștia având deci un rol atât de vector, cât și de sursă naturală. Faptul ar permite să se explice apariția ulterioară a cazurilor și după instituirea măsurilor de abataj.

Transmiterea prionilor în BCJ. Dacă se admite că „bariera" între specii nu pare a fi *a priori* absentă, transmiterea prionilor generatori de boală specifică umană, pare imposibilă. Totuși, exemplul bolii Kuru endemică, produsă prin obiceiurile canibale la unele populații din Papua-Noua Guinee (dar numai la copii și femei), ridică numeroase semne de întrebare. Nu trebuie ignorată predispoziția genetică a gazdei, invocată în BCJ, și anume printr-o susceptibilitate particulară a receptorului legată de compatibilitatea PrP-c a prionilor exogeni. Întrebarea care rămâne actuală este dacă omul prezintă receptivitate pentru a dezvolta o ESST după administrarea unui ATNC provenind de la un caz de ESB. În Anglia, guvernul a anunțat, în martie 1996, existența a 10 cazuri de BCJ deosebite ca manifestare, fiind sugerată posibilitatea unei variante noi de BCJ sau V-BCJ. Aceasta s-a semnalat la persoanele mai tinere (media vârstei – 29 de ani) care prezentau un tablou clinic specific. S-a avansat, astfel, ipoteza existenței unei legături între noua ESST și ESB în contextul epizootiei caracteristice zonei geografice amintite (Anglia). Experimentele realizate în scopul elucidării acestui aspect nu au contribuit esențial la stabilirea unui răspuns cert. În ultimii ani au fost raportate cazuri de contaminare iatrogenă, prin intermediul țesutului cerebral (7, 36): 4 cazuri BCJ după utilizarea

instrumentarului neurochirurgical insuficient sterilizat; 2 cazuri raportate în 1977 prin utilizarea unor electrozi profunzi; 2 cazuri de BCJ după o grefă de cornee, 1 caz după grefă de timpan; 23 cazuri BCJ consecutive utilizării de duramater (recoltată înainte de 1987) şi netratată cu hidroxid de sodiu conform reglementărilor actuale impuse de OMS; mai mult de 65 de cazuri iatrogene după tratament cu hormoni de creştere naturali. S-au adus însă numeroase argumente împotriva acestei ipoteze de contaminare iatrogenă, care însă nu este radical infirmată (37).

Transmiterea ca urmare a administrării de sânge sau derivate nu a fost demonstrată din punct de vedere epidemiologic, ea rămânând numai teoretică (prezenţa viremiei în cursul ESST, experimentale sau naturale). *Calea verticală*, de la mamă la făt, poate constitui un alt model ipotetic de transmitere a prionilor. Un experiment pe şoareci femelă, care au fost inoculate cu agentul patogen al BCJ, a subliniat reducerea fertilităţii, iar graviditatea pare să accelereze evoluţia bolii anterior instalate. Studiile pe cimpanzeu sau alte specii de maimuţă şi cele efectuate la porcul de India nu au confirmat posibilitatea transmiterii verticale a ANCT, responsabili de producerea BCJ. În cazul variantei britanice de BCJ (V-BCJ), este probabil să fie incriminată şi această cale de transmitere. Datele existente sunt însă nerelevante şi fragmentate, ceea ce impune continuarea cercetărilor de tip prospectiv.

Riscul de transmitere a prionilor la om poate fi deci corelat cu trei situaţii distincte: *risc ocupaţional* de contaminare directă de la un animal bolnav în mod natural sau experimental (lucrători în abatoare, veterinari, cercetători, tehnicieni), în contact cu prelevate infectate (creier, măduvă osoasă); *risc alimentar*, prin consum de ţesuturi contaminate de la animale bolnave, în lipsa unor metode eficiente de sterilizare; *risc iatrogen*, prin administrare de medicamente (hormoni de creştere ca produşi naturali) sau implant de biomateriale contaminate.

Semne clinice de recunoaştere

Bolile prionice sunt frecvent numite „encefalopatii spongiforme", datorită aspectului *post-mortem* al creierului, cu vacuole mari în cortex şi cerebel. Sunt boli neurodegenerative fatale, răspândite probabil la numeroase specii de mamifere. Encefalopatia subacută spongiformă transmisibilă este rară la om şi se manifestă prin boala Kuru (BK), boala Creutzfeldt-Jacob (BCJ), sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) şi insomnia fatală familială (IFF) (5). La animale, afecţiunea se întâlneşte sub formă de tremurături la oi şi capre; encefalopatie transmisibilă la vizon; encefalopatie spongiformă bovină şi a pisicii, precum şi boala deteriorării cronice la rumegătoarele sălbatice.

Boli prionice întâlnite la om. *Boala Kuru* este o afecţiune neurologică descrisă numai la triburile din Papua Noua-Guinee, care trăiesc la Fores, zonă depresională înconjurată de înălţimi şi unde consangvinitatea este foarte ridicată. Boala a fost descoperită în 1957 de Gajdusen şi Zeigas, care au constatat că în regiunea Fores mureau anual 200 de persoane, în special copii de ambele sexe şi de 2-3 ori mai multe femei decât bărbaţi (11). Boala evoluează în 3 faze: *faza de debut* insidios, cu ataxie tronculară, tremurături fine ale capului şi extremităţilor; *perioada de stare*, prin exacerbarea simptomelor; paralizia nervilor oculomotori comuni (strabism convergent); dizartrie; rigiditate de tip parkinsonian; exagerarea reflexelor; labilitate emoţională; mişcări coreiforme; *faza vegetativă*, când decesul survine în mai puţin de 1 an, prin complicaţii infecţioase favorizate de decubitul prelungit.

La necropsie se constată triada specifică: encefalopatie subacută spongiformă transmisibilă (ESST), vacolizare neuronală, neuronofagie şi glioză. În momentul descrierii bolii, dintre cei 30.000 locuitori ai regiunii Fores, 27% dintre bolnavi aveau mai puţin de 15 ani, 7% între 15 şi 20 de ani şi 66% peste această vârstă (11). Deoarece populaţia vecină cu zona Fores nu era afectată de această boală, s-a sugerat ideea unui determinism genetic important în declanşarea bolii. La aceasta se asocia transmiterea agentului patogen în timpul ritualurilor funerare: cadavrele erau disecate şi unele organe, mai ales sistemul nervos central, conţinător important de prioni, erau consumate, în special de copii şi femei. După oprirea ritualurilor funerare, incidenţa bolii a scăzut la 5-10 cazuri/an, dar şi vârsta îmbolnăvirii s-a deplasat la peste 35 de ani. Se poate afirma că boala Kuru are un dublu determinism: genetic şi infecţios, transmiterea genetică producându-se autosomal dominant.

Boala Creutzfeldt-Jacob. Afecţiunea a fost descrisă aproape simultan de cei 2 autori, în anii 1920-1921. Este o boală neurologică care afectează ambele sexe, între 50 şi 66 de ani; au fost descrise cazuri sporadice (85-90%), familiale (genetice) în proporţie de 10-15% şi forme nosocomiale legate de acte medicale sau/şi chirurgicale (29, 30). Toate aceste forme sunt transmisibile experimental la animal, chiar şi cele familiale (este singura boală genetică cunoscută transmisă orizontal). În general, *perioada de incubaţie* variază după calea de pătrundere a agentului determinant: 22 luni (18-28) după intervenţiile neurochirurgicale; 18 luni (16-20) după contaminarea legată de tehnicile electrofiziologice; 18 luni după grefă de cornee; 54 luni (19-120) după implant de duramater; 13 ani după terapia cu gonadotrofine pituitare şi hormoni de creştere. Toate aceste căi accidentale au în comun faptul că numai introducerea materialului cerebral sau ocular poate genera boala şi nici un caz de encefalopatie subacută spongiformă nu a fost raportat la pacienţii grefaţi cu alte organe sau ţesuturi, sugerând absenţa transmiterii prin alt material biologic neaparţinând sistemului nervos central. *Contaminarea* pe cale sangvină nu a fost raportată. Analiza diferitelor căi de transmitere sugerează lui Billette (2) unele aspecte clinice: *durata perioadei de incubaţie* variază după calea de introducere a agentului patogen intracerebral (neurochirurgie, grefă, electrofiziologie) sau periferic (gonadotrofine pituitare sau hormoni de creştere), în primul caz este mai scurtă, fiind măsurată în luni (16-180), iar în al doilea caz este lungă, de ani (4-30 ani); manifestările clinice pot fi diferite, în sensul predominanţei simptomatologiei demenţiale, când incubaţia este scurtă, şi de tip esenţial neurologic (ataxie cerebeloasă), când incubaţia este lungă. *Perioada de debut* este marcată de o stare depresivă de 1-2 luni, uneori inaparentă. Tabloul clinic asociază:

pierderea memoriei, alterarea comportamentului, tulburări cerebeloase vizuale şi parestezii pe un hemicorp. *Perioada de stare* este caracterizată prin sindromul demenţial, când şi semnele neurologice de debut se bilateralizează (dismetrie cerebeloasă, ataxie profundă sau sindrom piramidal) (24). Urmează spasme şi secuse musculare, rigiditate, dizartrie, toate pe fundalul unei demenţe terifiante. Se poate vorbi de o anumită frecvenţă a unor semne clinice: demenţă, în 100% din cazuri; mioclonii, la 88%, sindrom extrapiramidal, în 66%, tulburări de vedere, la 36%, tulburări senzoriale, în 12%, afectarea nervilor cranieni, la 9%, crize convulsive, în 8% din cazuri. Decesul survine după câteva săptămâni, până la 6 luni, fiind anunţat de miocloniile difuze, cu amplitudine crescută şi comă (9).

Probele de sânge, LCR sau imunologice nu evidenţiază modificări. Însă electroencefalograma (EEG) poate indica, în 60% din cazuri, un aspect cvasi-patognomonic: anomalii psedoperiodice de 1,5 Hz care survin pe un traseu normal. Anomaliile sunt tranzitorii, fapt care impune repetarea EEG-ului în caz de suspiciune a bolii. Există 5 forme clinice de boală Creuzfeldt-Jacob, în funcţie de predominanţa şi debutul manifestărilor clinice: *forma amaurotică* (Heidenhaim), când tulburările vizuale cu cecitate corticală şi tulburările de percepţie sunt predominante în tabloul inaugural; *forma cerebeloasă* (Brownell şi Oppenheimer); *forma talamică* (Garein, Brion şi Kochneviss) se manifestă prin demenţă profundă, cu mari tulburări de memorie; *forma amiotrofică* este cea mai bogată în manifestări: tulburări psihice asociate cu numeroase anormalităţi neurologice. Acest tablou clinic particular este legat de topografia leziunilor cortico-striato-talamo-cerebeloase în asociaţie cu afectarea coarnelor anterioare ale măduvei; *forma juvenilă* (5 cazuri în revista literaturii), care se prezintă numai cu manifestări psihice desfăşurate pe o lungă perioadă de timp.

În faza clinic manifestă, este posibil un diagnostic biologic, prin dozarea proteinei 14-3-3 şi enolazei neuronale specifice, în exces, în lichidul cefalorahidian (se asociază cu moartea neuronală şi se găseşte şi în encefalita herpetică), ca şi a proteinei S-100, asociată cu glioza excesivă din creier şi LCR. Aspectele neuropatologice cuprind cele 3 caracteristici ale ESST: spongioză difuză, predominantă în cortexul parieto-occipital, excluzând cornul lui Amon, dar afectând talamusul, trunchiul cerebral şi cerebelul; distrugere neuronală; glioză cu hiperastrocitoză. Cu toate acestea, întinderea leziunilor variază de la un individ la altul, putând fi uneori chiar absente. *Sindromul Gerstmann-Straussler-Schinker* (SGSS) reprezintă o afecţiune familială a deceniului al 3-lea de viaţă, caracterizată prin: ataxie cerebeloasă, tulburări de deglutiţie şi fonaţie. Boala evoluează spre demenţă şi imposibilitatea părăsirii patului, iar decesul survine până în 50 de luni de la debut (Gerstmann). Nu s-au constatat modificări în LCR, sânge, iar anomaliile pseudoperiodice pe EEG sunt adesea absente (18). Anatomopatologic, pe lângă semnele clasice de encefalopatie subacută spongiformă (ESS) se asociază şi prezenţa de plachete multicentrice PAS+, similare cu cele observate în boala Kuru. Incidenţa bolii este de 1% faţă de cea a BCJ (14, 19). *Insomnia fatală familială* (IFF) este o afecţiune descrisă relativ recent (Medori, 1992) (25). Până în prezent au fost comunicate 36 cazuri în focare familiale, dar azi se cunosc şi cazuri sporadice. Iniţial se constată apariţia unei insomnii rebele la toate mijloacele terapeutice, iar pe EEG se remarcă un traseu poligrafic în decurs de 24 de ore. Aceasta semnalează unde lente bitemporale, apoi generalizate, cu activitate pseudoperiodică rară, reducerea timpului total al somnului lent şi dispariţia fazei de somn paradoxal. După o perioadă variabilă de timp, tabloul clinic se completează cu mioclonii, dizartrie, ataxie, halucinaţii, stupoare şi comă. Decesul survine, în medie, în 13 luni (13). *Boala Alpers*. Manuelidis (45) a încadrat această afecţiune în grupul ESS, fără ca în prealabil comunitatea ştiinţifică să o admită. Afecţiunea este foarte rară şi se manifestă numai la copil. Evoluţia este fatală. A putut fi transmisă la hamster, şi nu la primate.

Boli prionice întâlnite la animale. *Encefalopatiile spongiforme transmisibile* (EST) întâlnite la animalele domestice prezintă caractere asemănătoare cu cele umane, prin perioada lungă de incubaţie, prezenţa tulburărilor nervoase, evoluţia implacabil fatală şi degenerarea sistemului nervos central. Hadlow (39), care a studiat manifestările clinice la micile rumegătoare (ovine şi caprine), a remarcat că boala, care este endemică, afectează animalele în vârstă de 2-5 ani. *Perioada de incubaţie* este între 110 luni până la 1-2 ani, iar *perioada de stare* este marcată de tulburări senzitive sau motorii. Manifestările nervoase prezintă 2 aspecte clinice: prezenţa tremurăturilor sau letargia. În cazul formei cu tremurături, evoluţia se realizează prin 4 perioade evolutive: pierderea instinctului de colectivitate, la care se asociază hiperestezia cutanată şi pruritul generalizat, apoi tremurăturile continue, anxietatea, agresivitatea şi privirea fixă, dificultatea în menţinerea poziţiei de ortostatism şi ultima fază – polidipsia (10-12 l/zi), tahicardia, aritmia şi decesul. La *vizon*, boala a fost descrisă după 1965 şi a fost asociată cu consumul carcasei rumegătoarelor bolnave. Au fost descrise cazuri în Finlanda, Rusia, Canada, şi Germania. La *bovine*, boala a fost semnalată pentru prima dată în Marea Britanie şi se prezintă sub forma unor simptome care apar după o *incubaţie* de 2-5 ani, prin nervozitate, scrâşnet de dinţi, violenţă la manipulare, ataxia trenului posterior, scăderea productivităţii de lapte, dificultate în prinderea alimentelor, tremurături şi deces, în 6-8 săptămâni de la debut. La *feline*, au fost descrise 69 de cazuri de ESS, infecţia fiind semnalată după consumul de carne de vacă sau de berbec.

Caracterele comune ale bolilor prionice la oameni şi animale. Robert Odille (27) a remarcat: transmisibilitatea în cadrul aceleiaşi specii şi de la o specie la alta, dar frecvent nu sunt contagioase; au o evoluţie lentă, fără remisiune, cu o perioadă lungă de incubaţie, care poate dura la om mai multe decenii; după apariţia primelor simptome, evoluţia este rapid fatală, fără perioade de remisiune; leziunile afectează exclusiv SNC, de unde şi numele de „encefalopatie"; citoplasma neuronilor prezintă lacune, care dau creierului aspect de burete, susţinând calificativul de „spongiform"; moartea neuronilor se produce, probabil, prin apoptoză şi s-a observat prezenţa unor depozite proteice sub formă de plăci; în sistemul nervos nu a fost decelată nici o reacţie imunitară. Examenul ţesutului nervos (biopsie) permite precizarea diagnosticului prin: microscopie optică şi electronică, evidenţierea agentului etiologic rezistent la kinază, prin tehnica Western-Blot, prin markeri sangvini

care arată creşterea serotoninei şi markerii astrocitari, ca proteina GFAP şi GS (26).

Prevenţia

Apariţia la sfârşitul anilor '80 a epidemiilor de ESB în Anglia a determinat intensificarea cercetărilor cu privire la riscul de transmitere a prionilor, concomitent cu intensificarea măsurilor de supraveghere şi prevenţie. Reglementările din 1989 care vizau reducerea riscului pentru ESB au fost modificate în 1996 şi în direcţia luării unor precauţii suplimentare prin controlul faţă de BCJ.

Măsuri de prevenţie generală în cazul riscului ocupaţional. În Anglia, recomandările se adresează persoanelor potenţial expuse contactului cu animalele sau indivizii contaminaţi. În Franţa, 51 de laboratoare veterinare departamentale au fost specializate în vederea analizei prelevatelor de la nivelul sistemului nervos al animalelor posibil bolnave. *Măsuri de prevenţie generală în cazul riscului de transmitere prin alimente contaminate.* Încă din 1988, în Anglia, toate carcasele bovinelor cu BSE au fost distruse şi s-a procedat la interzicerea utilizării laptelui de la animalele suspecte (atât pentru consumul uman, cât şi pentru cel animal). În 1989, s-a interzis consumul produselor obţinute de la animalele cu vârsta mai mare de 6 luni. Din noiembrie 1994, intestinul şi timusul animalelor cu vârstă de peste 6 luni au fost scoase din circuitul alimentar. S-au intensificat restricţiile de export al produselor animaliere din Regatul Unit spre alte ţări din CEE. Ca o măsură suplimentară de precauţie, din 1995, ţesuturile bovine sau ovine din clasă OMS I şi II, ca şi cele din clasa III (placentă, hipofiză, suprarenale, duramater), au fost excluse complet din circuitul alimentar, mai ales cel destinat copiilor. *Măsuri de prevenţie generală în cazul riscului iatrogen.* Au fost impuse precauţii suplimentare cu privire la: animalele donatoare de ţesuturi; tipul de ţesut utilizat; condiţiile de colectare; procedurile aplicate în cursul fabricării pentru reducerea infectivităţii; calea de administrare. În 1992, Direcţia Farmaceutică şi a Medicamentului, în conformitate cu recomandările OMS, a impus retragerea a 9 preparate comercializate. Totodată, 13 produse obţinute pe bază de material de origine bovină sau animală, de clasă OMS I şi II, au avut aceleaşi restricţii. În Canada, în 1985, a fost creat un Registru Naţional pentru consemnarea tuturor cazurilor de BCJ şi a celor care au primit hormoni de creştere. Pentru evaluarea riscului posibil de transmitere prin transfuzii sau transplant a prionilor s-au realizat cercetări aprofundate, inclusiv prin examinarea fiecărui certificat de deces, prin declanşarea unui sistem special de supraveghere şi evaluare activă a BCJ pe baza studiilor caz-martor (incluzând şi cazurile de hemofilici politransfuzaţi). Specialiştii neurologi au fost antrenaţi în sistemul de supraveghere prin obligativitatea informării asupra tuturor cazurilor depistate de BCJ apărute în ultimii ani. În paralel cu eforturile de reducere a riscului transmiterii iatrogene a prionilor, au fost extinse studiile (8) privind modalităţile de decontaminare. Au fost stabilite 3 grupuri de produse eficace prin: *inactivare semnificativă* – hipoclorit şi hidroxid de sodiu (dar care sunt corozive pentru metale şi caustice pentru piele şi textile); *inactivare variabilă* – permanganat de potasiu, eter, glutaraldehidă, acid formic, fenol (dar necesită concentraţii înalte); *nici un efect semnificativ* – alcool, detergenţi, cloroform, formaldehidă. *Metodele fizice* demonstrate a fi active, pe baza studiilor efectuate, s-au dovedit puţin numeroase. Prionii sunt, în mod remarcabil, rezistenţi la ultraviolete şi radiaţii gama în doze masive. Eficienţa căldurii uscate este practic nulă (forme active după 24 h la 160°C sau 1 h la 360°C), ceea ce face ca sterilizarea la Poupinel să fie contraindicată. Căldura umedă (autoclavare) este recomandată la 134-138°C, timp de 18 minute, cu cicluri alternative de presiune. Practic se consideră utilă combinarea metodelor chimice cu cele fizice (4). În caz de *contaminare accidentală,* se recomandă spălarea cu apă de Javel, recent diluată, sau sodă *1/N* (31, 33). Extinderea studiilor epidemiologice şi dezvoltarea unor noi modele animale (convenţionale sau transgenice, de culturi celulare sau modele *in vitro*) s-au impus ca prioritate pentru ameliorarea posibilităţilor de depistare a agenţilor infecţioşi de tipul ANCT care rămân, încă în multe circumstanţe, recunoscuţi.

Bibliografie

1. Baron T., Madec J.Y., Belli P.: Transmissibilité naturelle des encéphalopathies spongiformes animales: risques en santé publique; *Med. Mal. Infect.*, 1996, 26, Special, 275-281.
2. Billette de Villemeur T., Beauvais P.: Creutzfeldt-Jakob disease in children treated with growth hormone; *Lancet*, 1991, 337, 964-865.
3. Bolton D.C., McKinley M.P., Prusiner S.B.: Identification of a protein that purifies with the scrapic prion; *Science*, 1982, 218, 1309-1311.
4. Câmpeanu M.V.: *Encefalopatiile spongiforme transmisibile*; Ed. Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 2001.
5. Collinge J., Palmer M.S., Dryden A.J.: Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease; *Lancet*, 1991, 1441-1442.
6. Denis F., Fressinaud-Marie A.C., Dormont D.: Prions. În: *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*; Ed. John Libbey Eurotext, 1999, 394-404.
7. Dormont D., Brugere-Picoux J., Chatelain J.: L'encéphalite bovine spongiforme: une nouvelle maladie à virus non conventionnels, les prions; *Lettre Infect.*, 1992, 7, 4, 160-164.
8. Dormont D.: La transmission des agents transmissibles non conventionnels ou prions; *Méd. Mal. Infect.*, 1996, 26, 455-464.
9. Dragomir A., Grigorescu B.A.: Introducere în bolile prionice; *Update*, 2000, 5, 2, 80-82.
10. Elsen J.M., Barillet F.: Les leçons d'une épidémie de tremblante du monion; *Lettre Infect.*, 1997, 12, 7, 318-320.
11. Gajdusek D.C., Zigas V.: Degenerative disease of the central nervous prion in New Guinea: the endemic occurrence of „Kuru" in the native population; *N. Engl. J. Med.*, 1957, 257, 974-978.

12. Gibbs C.J., Amys H.I., Bacoh A.: Virus induced subacute degenerative diseases of the CNS; *Ophtalmology*, 1980, 87, 12, 1208-1218.
13. Goldfard L.G., Petersen R.B., Tabaton M.: Fatal familial insomnia and familial Creuztfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism; *Science*, 1992, 258, 806-808.
14. Hsiao K.K., Dlouhy S.R., Farlow M.R.: Mutant prion proteins in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease with neurofibrillary tangles; *Nat. Genet*., 1992, 1, 68-71.
15. Kim Y.S., Carp R.L., Callahan S.M.: Incubation periods and survival times for mice injected sterotaxically with three scrapie strains in different brain regions; *J. Gen. Virol*., 1987, 68, 695-702.
16. Kimberlin R.H.: Scrapie agent: prions or virina?; *Nature*, 1982, 297, 107-108.
17. Kimberlin R.H., Walker C.A.: Invasion of the CNS by scrapie agent and its spead to different parts of the brain. În: *Virus non-conventionnels et affections du systeme nerveux*, Court L.A., Cathala F. (coord.), 1983, 11-13.
18. Kitamato T., Ohta M., Dohura K.: Novel missense variants of prion protein in Creutzfeldt-Jakob disease or Gerstmann-Sträussler Scheinker syndrome; *Biochem. Biophis. Res. Commun*, 1993, 191, 109-114.
19. Laplanche J.L., Catelain J., Beaudry P.: Génétique moléculaire et syndrome de Gerstmann-Sträussler Scheinker; *Rev. Neurol*., 1992, 148, 646-647.
20. Laplanche J.L., Beaudry P., Ripoll L.: Protéine prion: structure, fonctions et polymorphismes associés aux encéphalopathies spongiformes humaines; *Pat. Biol*., 1995, 43, 104-113.
21. Laplanche J.L.: Génétique moléculaire des formes familiales et sporadiques des maladies à prions humaines; *Méd. Mal. Infect*., 1996, 26, spécial, 264-270.
22. Latzko-Toth Guillaume: Les microbes du troisième type arrivent; *Conc. Méd*, 1995.
23. Liautard J.P.: Are prions misfalded molecular chaprones?; *FEBS Lett*., 1992, 294, 1545-157.
24. Manuelidis L., Murdoch E., Manuelidis E.E.: Potential involvement of retroviral elements in human dementias. În: *Nivel infectious agents and the central nervous system*, John Willey and Sons, 1988, 117-135.
25. Mihalache D., Azoicăi D.: *Patologia infecţioasă mereu în actualitate*; Ed. Gh. Asachi, Iaşi, 2000.
26. Lehrich J.R.: Unnamed agents of Creutzfeldt-Jakob disease and Kuru. În: *Principles and practice of infectious diseases*; Mandell G.L., Bennett. J.E., Dolin R., ediţia a II-a, Churchill-Livingstone, 1988, 1040-1043; *ibidem* 2000, 1971-1986.
27. Odile R.: *Les maladies à prions*; Fondation pour la Recherche Medical, 1998.
28. Oesch B., Westaway D., Walachi M. *et al.*: A new variant of Creutzfeldt-Jakob in the UK; *Lancet*, 1997, 347, 921-925.
29. Owen F., Paultec M., Lafthouse R.: Insertion in prion protein gene in familial Creuzfeldt-Jakob disease; *Lancet*, 1989, 1, 51-52.
30. Palmer M.S., Dryden A.J., Hughes J.T.: Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease; *Nature*, 1991, 352, 340-342.
31. Paul J.: Problèmes de stérilisation liés aux agents dits „prions” des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles; *Med. Mal. Infect*., 1995, 25, nr. special, 295-298.
32. Prusiner S.B.: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie; *Science*, 1982, 216, 136-144.
33. Schreuder B.E., Van Keulen L.J.: Preclinical test for prion disease; *Nature*, 1996, 381, 563-568.
34. Shaun H.: Prion disease; *Leicester University*, 5 martie, 1999.
35. Stratton E.: La maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada; *Rélevé Malad. Transm. Canada (CCDR)*, 1996, 22, 57-61.
36. Weber T., Tumani H., Holdorff R.: Transmission of Cretuzfeldt-Jakob disease by handing of dura mater; *Lancet*, 1993, 341, 123-124.
37. Weissmann C.: A unified theory of prion propagation; *Nature*, 1991, 352, 679-683.
38. Wisniewski H.: Mites as vectors for scrapie; *Lancet*, 1996, 347, 114-115.
39. *** Raport of WHO consultation on public health issues related to animal and human spongiform encephalopathies; *WHO*, nov. 1991.
40. *** *Le pont sur l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine*; Centre d'Information des Viandes, Paris, 1996.
41. *** 24-Symposium national de médecine agricole „Les zoonoses d'actualité”; *Lettre Infect*., 1998, 13, 1, 40-43.

Sindromul Reye

Doina Azoicăi

Date generale

Sindromul Reye (SR) este o manifestare acută neinflamatorie, caracteristică vârstei copilăriei, şi poate fi semnalată ca o complicaţie gravă a gripei, varicelei sau a altor infecţii cu etiologie virală şi care necesită administrarea unor preparate medicamentoase pe bază de acid acetilsalicilic. Clinic, se remarcă intricarea fenomenelor de encefalopatie acută cu degenerescenţa grăsoasă hepatică şi modificări metabolice importante, urmate de creşterea letalităţii (5, 13, 14, 19). Raportarea unor cazuri sporadice cu manifestări clinice asemănătoare SR a fost semnalată în 1929 (4). În 1963, Reye *et al.* descriu, pentru prima dată, în Australia, caracteristicile clinico-patologice ale bolii (23), iar Johnson *et al.* semnalează, în acelaşi an, manifestarea unor cazuri severe de SR în relaţie cu evoluţia epidemiei de gripă cu virus B (6, 7, 20).

În 1976 au fost stabilite criteriile care au stat la baza formulării definiției de caz şi a organizării sistemului de raportare a SR, care a fost inițiat în SUA şi introdus ulterior în alte țări şi continente (42). Studiile ulterioare au urmărit precizarea factorilor care intervin în etiologia SR, fiind enunțată posibilitatea implicării unor infecții virale, a flatoxinelor, pesticidelor sau preparatelor medicamentoase care conțin salicilați (11, 27). Observațiile lui Starko *et al.* (26), cât şi ale lui Arrowsmith *et al.* (1) referitoare la relația dintre SR şi administrarea aspirinei la copii au avut o contribuție importantă pentru limitarea prescrierii de către medici a acestor preparate, ceea ce a determinat şi un declin important al incidenței şi mortalității prin această boală (2, 12, 29). Cercetările efectuate de specialişti din SUA, au adus argumente asupra riscului indus de factorii infecțioşi virali şi medicamentoşi în producerea SR (40, 41). În 1981 s-a format un grup de lucru în cadrul The US Food and Drug Administration (FDA) care a analizat rezultatele studiilor lui Starko, cât şi ale celor efectuate în Ohio şi Michigan (SUA) (36, 39, 45). În urma consultărilor dintre FDA, Aspirin Foundation of America, US Public Health Service Task Force, a fost stabilit, în 1984, un protocol unic de evaluare a factorilor care pot interveni în producerea SR şi în special a asocierii aspirinei (16, 18). Raportările anuale obținute prin Sistemul Național de Supraveghere al Sindromului Reye (NRSS – National Reye Syndrome Surveillance System), SUA (38, 43), au adus informații importante asupra relațiilor cauzale cu infecțiile virale, din cursul epidemiilor de gripă, varicelă sau a utilizării aspirinei, de lungă durată, în tratamentul bolii Kawasaki, al artritei juvenile şi SR (3). Caracteristicile epidemiologice ale acestei boli au fost stabilite pe baza datelor înregistrate de NRSS. Incidența anuală a SR a scăzut de la 1 caz la 100.000 persoane, cu vârsta de până la 18 ani, până la 0,06, după limitarea utilizării aspirinei la categoriile de populație cu risc (44). În perioada 1980-1997, în SUA au fost raportate 1.207 cazuri de sindrom Reye la populația de până la 18 ani. Un vârf epidemic a fost consemnat în 1980 (555 cazuri), după care se constată o descreştere a acestora la 100 pe an (1985-1986); 36 cazuri/an (1987-1993) şi, ulterior, pe toată perioada următoare (1994-1997), de până la 2 pe an. Nu se remarcă o diferență semnificativă pe sex (51,9% la fetițe), fiind preponderent afectate persoanele de rasă albă (92,6%). Vârsta mediană a celor diagnosticați cu SR a fost de 6 ani şi media de 7, cu o repartiție inegală a cazurilor la grupurile: <1 an – 13,5%; 1-4 ani – 24,9%; 5-14 ani – 53,5% şi 15-18 ani – 8,1%. În 93,1% din cazuri, au fost consemnate antecedente de boală a aparatului respirator cu etiologie virală (73,4%), varicelă (20,8%), diaree acută, posibil cu rotavirusuri (14,2%) şi prezența exantemului (5,3%). Este evidentă variația sezonieră a cazurilor de SR semnalată în fiecare an al perioadei de supraveghere, subliniindu-se un vârf epidemic în lunile decembrie-aprilie. După 1990, incidența anuală a SR a crescut în relație directă cu evoluția epidemiilor de gripă B şi, într-o măsură mai redusă, cu cele determinate de virusurile gripei A (H_3N_2) sau A(H_1N_1). În 3,9% dintre cazuri a fost asociat tratamentul de lungă durată cu salicilați, şi dintre acestea 71,4% fiind justificați de existența artritei juvenile. Rata cea mai crescută a fatalității a fost consemnată la copiii cu vârsta de 5 ani (42,8%) şi la cei cu un nivel al amoniemiei serice de >45 µg/dL (26 µmol/L) (28,6%). Studii efectuate în India au consemnat o rată de atac de 5,4‰ persoane de 1-12 ani și a fatalității de 72%, episodul fiind corelat cu evoluția unor episoade epidemice de rujeolă şi varicelă (9). O evaluare a cazurilor de SR spitalizate în Cuba, în perioada 1990-1996, au relevat o relație cauzală cu gripa şi administrarea de aspirină, rata de mortalitate fiind crescută (96%) (32).

Observațiile epidemiologice existente până în prezent relevă frecvența preponderentă a cazurilor de SR la copii (90-98%) ca o manifestare postvirală după un episod infecțios de gripă (60% – mai ales cu virus B), varicelă (30%), viroze respiratorii (10%) (22, 30). Infecția cu rotavirusuri este asociată cu manifestări clinice la nivelul aparatului respirator, dar şi cu un număr mare de alte sindroame clinice, cum ar fi moartea subită la nou-născut, SR, encefalite, meningite aseptice, sindromul Kawasaki etc. Din punct de vedere etiologic, prezența simultană a acestor sindroame clinice, inclusiv SR, şi infecția cu rotavirusuri constituie mai frecvent o coincidență decât rezultatul unei relații de tip cauză-efect (10). În mod constant, studiile epidemiologice au demonstrat implicarea salicilaților ca factor de declanşare al manifestărilor clinice din SR (17, 34, 35).

Semnele clinice de recunoaştere sunt corelate cu manifestările bifazice ale bolii. Inițial, simptomele sunt specifice infecției virale care este implicată în declanşarea SR (8). După un interval de câteva zile de aparentă vindecare, pot apărea brusc: febră şi vărsături, alterarea stării generale prin instalarea unor fenomene neuropsihice, afectarea stării de conştiență în diverse grade: apatie, confuzie, letargie, incoerență, iritabilitate şi comă (25). Se remarcă absența semnelor neurologice de focar şi a modificărilor lichidului cefalorahidian (LCR). Pot apărea convulsii pe fondul unei spasticități musculare şi diminuarea sau abolirea reflexelor pupilare. Modificările funcționale hepatice concomitente se caracterizează prin: icter, hepatomegalie, creşterea titrului enzimelor (TGP, TGO), amoniemiei, prelungirea timpului de protrombină (33). Se remarcă dezechilibre metabolice manifestate prin acidoză metabolică (lactacidoza) şi hipoglicemie (15, 29). Evoluția, în absența tratamentului, este, în aproximativ 80% din cazuri, spre deces, instalat după agravarea importantă a stării generale, comă, fenomene de şoc şi insuficiență hepatorenală (24, 25). *Diagnosticul şi definiția de caz* sunt stabilite pe baza criteriilor fixate încă din 1976, respectiv (42, 37): *encefalopatia acută neinflamatorie*, cu alterarea stării de conştiență consecutiv edemului cerebral, în absența inflamației perivasculare şi meningiană, cât şi a modificărilor citologice ale LCR; coma de gradul 3 sau 5 evidențiată la debut este consecința creşterii presiunii intracraniene şi amoniemiei de >300 µg/dL; *transformarea grăsoasă hepatică*, ce se exprimă prin mărirea în volum a acestuia şi microvacuolizarea grăsoasă a hepatocitelor. Depunerile grăsoase sunt semnalate şi extrahepatic, la nivelul tubilor renali şi creierului. Se remarcă, prin microscopie electronică, alterări ale mitocondriilor hepatice, cerebrale şi musculare; *modificările biochimice* constau în creşterea amoniemiei sangvine, prezența hipoglicemiei la pacienții cu antecedente de varicelă sau gastroenteroviroze la 37%, şi cu viroze respiratorii la 15%, ridicarea valorilor aspartat aminotransferazei, alanin aminotransferazei, a bilirubinei serice, creatinkinazei şi lactic dehidrogenozei (31); lipsa

unor argumente pentru degradarea funcţiilor cerebrale şi hepatice, în contextul trecerii printr-o infecţie virală. După intensitatea şi gravitatea fenomenelor neurologice, au fost stabilite 5 grade de severitate în evoluţia bolii (Tabelul I). În cazul aplicării tratamentului în stadiu precoce (stadiul I), prognosticul este favorabil şi letalitatea – de 20-30%, respectiv 80% în formele avansate de evoluţie (stadiile 2-5). *Măsurile generale de prevenţie* constau în contraindicarea administrării acidului acetil salicilic (aspirină) la copil, în perioada acută a unor infecţii virale (gripă, varicelă, infecţii acute ale aparatului respirator etc.) (28). Vaccinarea populaţiei de până la 21 de ani, pentru evitarea gripei, este considerată singura măsură eficientă de *prevenţie specifică* pentru reducerea riscului de apariţie a cazurilor de SR, asociate epidemiilor de gripă (46).

Tabelul I

Manifestările clinice ale sindromului Reye (după J.J. Treanor – 29)

Manifestări clinice	Prevalenţa (%)
• *Antecedente cu risc**	
– infecţii acute ale tractului respirator superior	89
– varicela	7
– boli gastrointestinale	4
• *Manifestări la nivelul SNC*	
• *Stadii ale stării de conştienţă la debut:*	
0 – absenţa comei	2
1 – stare de letargie, urmărirea comenzilor verbale, pozitive normale, mişcări de apărare, reacţii pupilare normale	26
2 – stupoare, vorbire incoerentă, iritabilitate reflexe pupilare întârziate, reflexe oculo-cefalice	42
3 – comă, spasticitate musculară, reacţii agresive	17
4 – comă, decerebrare, opistotonus, spasticitate, reflexe pupilare întârziate	10
5 – comă, relaxare musculară, absenţa reacţiilor reflexe	3
• *Date de laborator*	
– glicemia <50 mg/dL	15
– amoniemie: >48 µg/dL (valoarea normală maximă)	98
>100 µg/dL	76
>200 µg/dL	46
>500 µg/dL	13

* Intervalul dintre o afecţiune acută virală în antecedente şi momentul spitalizării pentru sindrom Reye este în medie de 5-7 zile.

Bibliografie

1. Arrowsmith J.B., Kennedy D.L., Kuritsky J.N.: National paterns of aspirin use and Reye syndrome reporting, United States, 1980 to 1985; *Pediatrics*, 1987, 79, 858-863.
2. Barrett M.J., Hurwitz E.S., Schonberger L.B. *et al.*: Changing epidemiology of Reye sindrome in the United States; *Pediatrics*, 1986, 77, 598-602.
3. Belay E.D., Bresee J.S., Holman R.C. *et al.*: Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997; *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 18, 1377-1382.
4. Brain W.R., Hunter D., Turnbull H.M.: Acute meningo-encephalomyelitis of childhood: report of 6 cases; *Lancet*, 1929, 1, 221-227.
5. Chaves-Carballo E., Gomez M.R., Sharbrough F.W.: Encephalopathy and fatty infiltration of the viscera (Reye-Johnson syndrome). A 7-year experience; *Mayo. Clin. Proc.*, 1975, 50, 209.
6. Corey L., Rubin R.Y., Hattwick M.A. *et al.*: A nationwide outbreak of Reye's syndrome. Its epidemiologic relationship to influenza B; *Am. J. Med.*, 1976, 61, 615.
7. Corey L., Rubin R.Y., Bregman D. *et al.*: Diagnostic criteria for influenza B-associated Reye's syndrome. Clinical vs. pathologic criteria; *Pediatrics*, 1977, 60, 602.
8. Dolin R.: Grippe. În: *Principes de médecine interne*, T.R. Harrison (coord.), ediţia a V-a, Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 1992, 698-699.
9. Ghosh D., Dhadwal D., Aggarwal A. *et al.*: Investigation of a epidemic of Reye's syndrome in northern region of India; *Indian Pediatrics*, 1999, 36, 11, 1097-1106.
10. Greenberg H.B.: Gastroenterites virales. În: *Principes de médecine interne*, T.R. Harrison (coord.), ediţia a V-a, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1992, 716.
11. Halpin T.J., Holtzhauer F.J., Cambell R.J. *et al.*: Reye's syndrome and medication use; *JAMA*, 1982, 248, 687-691.
12. Hardie R.M., Newton L.H., Bruce J.C. *et al.*: The changing clinical pattern of Reye's syndrome 1982-1999; *Arch. Dis. Child.*, 1996, 75, 400-405.
13. Heubi E.J.: Grade I Reye's sindrome-outcome and predictors of progression of deeper coma grades; *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 1539-1543.
14. Hilty M.D., Romshe C.A., Delamater P.V.: Reye's syndrome and hyperaminoacidemia; *J. Pediatr.*, 1974, 84, 362-366.

15. Holt T., Arram A., Mayer T.: Masking by enzime inhibitor of raised serum GDH activity in Reye syndrome; *Lancet*, 1983, II, 4.
16. Hurwitz E.S., Barrett M.J., Bregman D. *et al.*: Public Health Service study of Reye's syndrome and medications report of the pilot phase; *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 849-857.
17. Hurwitz E.S.: Public health service study of Reye's syndrome and medications; *JAMA*, 1987, 257, 1905-1909.
18. Hurwitz E.S., Barrett M.J., Bregman D. *et al.*: Public Health Service study of Reye's syndrome and medications, report of main study; *N. Engl. J. Med.*, 1987, 257, 1905-1911.
19. Isselbacher K.J., Podolsky D.K.: Maladies métaboliques et infiltratives du foie. În: *Principes de médecine interne*, T.R. Harrison (coord.), ediţia a V-a, Flammarion, Médecine-Science, Paris, 1992, 1353.
20. Johnson G.M., Scurletis T.D., Carroll N.B.: A study of sixteen fatal cases of encephalitis-like disease in North Carolina children; *N.C. Med. J.*, 1963, 24, 464-473.
21. Lichtenstein P.K.: Grade I Reye's sindrome. A frequent cause of vomiting and liver disfunction after varicella and upper respiratory tract infections; *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309, 133.
22. Linnemann C.C., Shea L., Partin J.C. *et al.*: Reye's syndrome. Epidemiologic and viral studies; *Am. J. Epidemiol.*, 1975, 101, 517.
23. Reye R.D., Morgan K., Baral J.: Encephalopaty and fatty degeneration of the viscera. A disease entily in childhood; *Lancet*, 1963, II, 749.
24. Root R.K., Petersdorf R.G.: Frissons et fièvre. În: *Principes de médecine interne*, T.R. Harrison (coord.), ediţia a V-a, Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 1992, 125.
25. Schiff G.M.: Reye's syndrome; *Ann Rev. Med.*, 1976, 27, 447-453.
26. Starko K.M., Ray C.G., Dominguez L.B. *et al.*: Reye's syndrome and salicylate use; *Pediatrics*, 1980, 66, 859-864.
27. Sullivan B.Z., Corey L.: Epidemiology of Reye syndrome; *Epidem. Rev.*, 1981, 3, 1-5.
28. Tănăsescu S., Levesque H., Thuillez C.: Pharmacology of aspirin; *Rev. Med. Intern*, 2000, 21, S1, 18-26.
29. Treanor J.J.: Influenza virus. În: *Principles and practice of infectious diseases*, Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000, 1836-1837.
30. Varma R.R., Riedel D.R., Komorouski R.A.: Reye's syndrome in non-pediatric age groups; *JAMA*, 1979, 242, 1373.
31. Victor M., Martin J.B.: Maladies nutritionnelles et métaboliques du système nerveux. În: *Principes de médecine interne*, T.R. Harrison (coord.), ediţia a V-a, Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 1992, 2051-2052.
32. Vinas-Machin P.L., Nunez-Diaz B.C.: Reye syndrome: a case study in a Cuban provincial hospital from 1990 to 1996; *Revista de Neurologie*, 1999, 28, 10, 959-961.
33. Voiculescu Gh. M.: Sindromul Reye. În: *Boli infecţioase*, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990, 827-830.
34. Waldman R.J., Hall W.N., Mc.Gee H. *et al.*: Aspirin as a risk factor in Reye's syndrome; *JAMA*, 1982, 247, 3089-3094.
35. Willcox M.L.: Salicylates, nitric oxide, malaria, and Reye's syndrome; *Lancet*, 2001, 357, 9271-9273.
36. *** Reye's syndrome – Ohio, Michigan; *MMWR*, 1980, 29, 532, 537-539.
37. *** Consensus Development Conference; Diagnosis and treatment of Reye's syndrome; *JAMA*, 1981, 246, 2411.
38. *** National surveillance for Reye syndrome. Reye syndrome and salicylate usage; *MMWR*, 1982, 31, 53-56, 61.
39. *** US. Food and Drug Administration. Reye syndrome awereuss program; *FDA Drug Bull*, 1982, 12, 24.
40. *** American Academy of Pediatrics, Committee of Infectious Diseases. Aspirin and Reye Syndrome; *Pediatrics*, 1982, 69, 810-812.
41. *** Surgeon General's advisory on the use of salicylates and Reye's syndrome; *MMWR*, 1982, 81, 289-290.
42. *** National Reye's sindrome surveillance USA, 1982 and 1983; *MMWR*, 1984, 33, 41.
43. *** Reye's syndrome, USA, 1986, *MMWR*, 1984, 36, 689.
44. *** Reye's syndrome and the giving the aspirin to children; *Lancet*, 1986, I, 1396.
45. *** Reye's syndrome – Ohio, Michigan; *MMWR*, 1997, 46, 750-755.
46. *** Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); *MMWR*, 1998, 47 (RR-6), 1-26.

Sindromul Kawasaki

Constantin Ciufecu

Date generale

Sindromul Kawasaki (SK) are o răspândire universală; se întâlneşte cu frecvenţă maximă până la vârsta de 2 ani, este prezent mai rar şi după primii ani ai copilăriei. Criteriile de diagnostic clinic, nu întotdeauna disponibile, frecventele asemănări cu multe alte boli ale copilăriei (rujeola, scarlatina) în absenţa unor teste de laborator specifice sunt cauzele diagnosticelor eronate, ale subraportării şi mai ales ale tratamentelor neadecvate sau tardive care favorizează apariţia sechelelor cardiace. Cazurile cu debut clinic dramatic nu rămân nediagnosticate de specialişti, cele atipice fiind însă la originea complicaţiilor arterelor coronare. Boala este o vasculită acută sistemică, autolimitantă, care a

fost descrisă în Japonia, în 1967, fiind recunoscută în ţările vestice după 1970; nu este considerată o entitate nouă, simptomatologia asemănătoare cu cazurile anterior etichetate ca periarterită nodulară infantilă reprezentând probabil cazuri de SK. Este de subliniat constatarea conform căreia afecţiunile cardiace generate de febra reumatică acută („reumatismul cardiac") au trecut, ca frecvenţă, după SK.

Procesul epidemiologic

Sindromul Kawasaki a fost descris foarte rar la adolescenţi, în câteva cazuri la adulţi, fiind considerat o boală a copilăriei, cu o frecvenţă mare între vârsta de 12 şi 24 luni şi cu 80% dintre cazuri semnalate în primii 4 ani de viaţă. Se înregistrează mai multe cazuri la băieţi decât la fete, cu un raport de 1,5 la 1. Nu se cunoaşte incidenţa globală. Sunt zone în care SK este mai frecvent, aşa cum este în Japonia, unde incidenţa este de 10 ori mai mare decât în SUA. Între mai 1993 şi iunie 1995, sistemul naţional de supraveghere instituit în Australia a notificat 139 cazuri confirmate, cu o incidenţa anuală la grupul de vârstă sub 5 ani de $3,7^0/_{0000}$ şi cu 25% sechele (anomalii ale coronarelor). Incidenţa medie anuală în Canada, în perioada 1990-1995, s-a ridicat la 13 cazuri la 100.000 la grupa de vârstă 0-5 ani. Prevalenţa este, de asemenea, puţin cunoscută, cu excepţia unor studii speciale pentru SK la copilul mai mare. Astfel, un studiu retrospectiv canadian a urmărit, pe o durată de 12 ani, bolnavii externaţi dintr-un spital de pediatrie din Vancouver, înregistrând 133 cazuri. Doar 7,5% aveau vârsta de 9 ani sau peste la data îmbolnăvirii. În Japonia, studiul epidemiologic efectuat între 1995 şi 1996 a cuprins 2.638 spitale de pediatrie cu peste 100 paturi. Numărul cazurilor cu diagnostic confirmat a avut o incidenţă de 102,6/1995 şi 108/1996 la 100.000 copii între 0 şi 5 ani. Rata B/F a fost 1,37/1, iar vârful incidenţei s-a situat la vârsta de 6 luni, cu variaţii geografice explicate probabil prin focare epidemice locale. Anual în Japonia sunt înregistrate aproximativ 6.000 cazuri. Interesantă este constatarea după care sugarii şi pacienţii peste 9 ani au prezentat o rată mai mare de complicaţii coronariene, corelată cu o durată mai mare de la debut la diagnostic şi la instituirea tratamentului. Astfel, 80% dintre pacienţii peste 8 ani au prezentat coronare dilatate sau anevrisme, iar 30%, disfuncţii ale ventriculului stâng. Un alt studiu din Canada, realizat pe baza externărilor din perioada 1990-1995, a înregistrat 13 cazuri/100.000, la grupul de vârstă 0-5 ani. În Spania, la Madrid, s-au înregistrat între 1989 şi 1995 cele mai multe cazuri între vârsta de 5 luni şi 6 ani (vârsta medie: 3,6), cu un raport B/F de 1,5/1.

Prognosticul pe termen lung al celor cu SK nu este suficient de clar. În Japonia, un studiu de tip cohortă pe 6.550 pacienţi a înregistrat o rată standardizată a mortalităţii de 1,35-1,45 la băieţi şi, respectiv, 1,35 la fete. Mortalitatea a fost mai ridicată în faza acută a bolii şi la băieţi. După faza acută nu s-a constatat creşterea valorii mortalităţii. Procesul epidemiologic se manifestă sporadic sau în miniepidemii (Japonia, SUA, Kuweit). Boala prezintă sezonalitate de iarnă şi primăvară. Transmiterea de la persoană la persoană nu a fost dovedită, cazurile secundare de contact sunt neobişnuite, se înregistrează însă mai frecvent la gemeni sau copii de vârste apropiate, în familii, decât în populaţia generală, cazuri secundare care apar într-un interval de până la 10 zile de la contactul cu primul caz.

Semne clinice de recunoaştere

Diagnosticul se bazează pe semnele clinice care sunt polimorfe. Atrag atenţia febra, adenopatia latero-cervicală, exantemul, modificările orolabiale, ale extremităţilor, hiperemia conjunctivală. Aceste simptome pot fi mascate de diverse alte manifestări determinate de afectarea organelor şi aparatelor. Criteriile de diagnostic al sindromului Kawasaki nu sunt acoperitoare în toate cazurile, pediatrii fiind confruntaţi cu din ce în ce mai numeroase cazuri dificil de elucidat. Un studiu retrospectiv din 1999 în Utah, SUA, realizat în perioada 1991-1997, a identificat 127 cazuri, dintre care doar 63,8% au respectat criteriile de diagnostic recomandate de American Heart Association (AHA); 20% au fost anomalii ale arterelor coronariene care nu s-au încadrat în normele AHA. În Japonia, cazurile atipice reprezintă 10% din total, febra, cu o durată de minimum 5 zile, prezentă 100%, cu o durată de 7-14 zile la pacienţii netrataţi. Hiperemia conjunctivală, în 87% din cazuri, şi modificări orofaringiene (fisuri, sângerări ale buzelor, limbă zmeurie) au fost înregistrate în 100% din cazuri; exantemul apare rapid după debut şi persistă în perioada febrilă, fiind de tip rujeoliform, maculopapular, ca în eritrodermia scarlatinoformă, şi poate prezenta pustule cu dimensiuni reduse. Exantemul cuprinde trunchiul şi extremităţile, fiind mai accentuat în regiunea perineală, în 80-91%, iar descuamarea periunghială este prezentă în 81% din cazuri. Pot fi semnalate şi edemele la nivelul membrelor, eritemul palmoplantar şi adenopatiile laterocervicale (74%), cu cel puţin un ganglion palpabil, nefluctuent, nedureros, cu dimensiuni de 1,5 cm. Evoluţia SK netratat prezintă o fază *acută* febrilă, cu iritabilitate, disfuncţie hepatică, anorexie, meningită aseptică, şi una *subacută*, cu o durată de 2-4 săptămâni, în care persistă iritabilitatea, conjunctivita, artralgiile şi descuamarea şi trombocitoza. Caracteristicile clinice asociate SK pot fi reprezentate de artralgii, artrite, meningită aseptică, uretrită, hepatită, colecistită, pneumonie, uveită, ischemie periferică, hipoacuzie.

Convalescenţa este marcată de dispariţia simptomelor şi revenirea la normal a vitezei de sedimentare a hematiilor şi a trombocitelor. Recurenţa este rară (1-2%). Nu există teste de laborator specifice care să confirme diagnosticul clinic. Se notează leucocitoză cu deviaţie stângă; creşterea vitezei de sedimentare a hematiilor (56-42 mm/oră), proteina C reactivă, creşterea numărului de trombocite, creşteri ale alanin aminotransferazei; frecvenţa complexelor imunocirculante, la 66% dintre pacienţi, comparativ cu 47% la martori; anticorpii antinucleari sunt absenţi; cei anticitoplasmă ai neutrofilelor, anticelule endoteliale, anticardiolipinici pot fi puşi în evidenţă în procente reduse; proporţia CD4 creşte, iar CD8 scade, este prezentă activarea policlonală B şi se semnalează creşterea citokinelor proinflamatorii. Nu sunt corelări semnificative între rezultatele de mai sus şi manifestările clinice sau complicaţiile cardiace. Histologic, SK se caracterizează printr-o necroză a celulelor endoteliale, infiltraţie leucocitară a mediei şi adventicei, dilatări, anevrisme, tromboză intraluminală. Complicaţiile cardiace de tipul anevrismelor arteriale coronariene, miocarditei, pericarditei, aritmiilor, insuficienţei mitrale

sau aortice sunt, în general, severe. Cea mai gravă complicație rămâne anevrismul arterelor coronare, care survine în 20-25% dintre cazuri, detectabil după prima săptămână de boală, iar infarctul miocardic şi stopul cardiac sunt răspunzătoare de 1-2% dintre decese. Anevrismele sunt mici (sub 4,5 mm), medii (4,5-7 mm) sau mari (peste 8 mm) şi apar mai frecvent până la vârsta de 1 an. Insuficiențele coronariene ale vârstei adulte par să se coreleze cu boala Kawasaki contractată timpuriu. Nu s-au constatat sechele psihice, performanța şcolară şi cognitivă nefiind afectată. Se pare că există un deficit doar de atenție.

Etiopatogeneză. Caracteristicile clinice şi epidemiologice ale SK pledează pentru o cauză infecțioasă. Mulți factori de risc sunt implicați în apariția vasculitei. Factorii genetici nu sunt excluşi, ei pot creşte riscul. Se admite existența unui defect de maturare a răspunsului imun (celulele T nu răspund la activare, via receptorul CD3 „split T cell anergy"); disfuncția imună tranzitorie este sugerată şi de răspunsul incomplet la vaccinarea cu vaccinul antirujeolă-rubeolă-parotidită. Nu s-au evidențiat asociații între SK şi infecția cu *Chlamydia pneumoniae* implicată în patogeneza aterosclerozei; alte lucrări (1998-2000) au subliniat absența vreunei asocieri a sindromului cu *V. herpes* uman tip 8, virusurile hepatice B, C, G, TT, cu parvovirusul B19, cu virusurile limfotropice, virusul Epstein-Barr sau cu adenovirusurile. Recent, s-a sugerat rolul superantigenelor (toxine streptococice, stafilococice etc.) în patogeneză, fără a se obține o confirmare. Superantigenele sunt modulatori care ar amorsa boala, ar activa celulele T autoreactive ce mediază autoimun distrugerea peretelui vascular. Superantigenele pot activa şi celulele B autoreactive care produc anticorpii implicați în fiziopatologia vasculitei (anticorpi anticelula endotelială sau anticitoplasma neutrofilelor). Atât în vasculita Kawasaki, cât şi în granulomatoza Wegener sau alte forme de vasculită asociată cu infecții, s-au izolat, cu regularitate, agenți patogeni care posedă superantigene. Deşi necesită confirmare, ipoteza este plauzibilă şi adecvată caracteristicilor clinice, epidemiologice şi anomaliilor imune. Terapia SK apelează la administrarea de imunoglobuline pe cale intravenoasă şi a aspirinei.

Prevenție şi control

Prevenția şi controlul sindromului Kawasaki nu dispun de metode şi mijloace cu aplicabilitate populațională, iar pentru medici este necesară o implicare în sistemul de supraveghere epidemiologică multidisciplinară, care poate să asigure o mai bună cunoaştere a incidenței şi prevalenței.

Bibliografie

1. Barone S.R., Pontrelli L.R., Krilov L.R.: The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease, and acute adenoviral infection: use of clinical features and a rapid fluorescent antigen test; *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2000, 154, 5, 453-456.
2. Bachmeyer C., Turc Y., Curan D., Duval-Arnould M.: Anterior uveitis as the initial sign of adult Kawasaki syndrome (mucocutaneous lymph node syndrome); *Amer. J. Ophthalmol.*, 2000, 129, 1, 101-102.
3. Bronstein D.E., Besser R.E., Burns J.C.: Passive surveillance for Kawasaki disease in San Diego County; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1997, 16, 11, 1015-1018.
4. Bradley D.J., Glode M.P.: Kawasaki disease. The mystery continues; *West. J. Med.*, 1998, 168, 1, 23-29.
5. Chua P.K., Nerurkar V.R., Yu Q. *et al.*: Lack of association between Kawasaki syndrome and infection parvovirus B19, human herpesvirus 8, TT virus, GB virus C/hepatitis G virus or Chlamydia pneumoniae; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000, 19, 5, 477-479.
6. Cohen-Tervaert J.W., Popa E.R., Bos N.A.: The role of superantigens in vasculitis; *Current Opinion Rheumatol.*, 1999, 11, 1, 24-33.
7. Culora G.A., Moore I.E.: Kawasaki disease, Epstein-Barr virus and coronary artery aneurysms; *J. Clin. Pathol.*, 1997, 50, 2, 161-163.
8. Falcini F., Trapani S., Turchini S. *et al.*: Immunological findings in Kawasaki disease: an evaluation in a cohort of Italian children; *Clin. Experim. Rheumatol.*, 1997, 15, 6, 685-689.
9. Gaudelus J., Belasco C., Ovetchkine P., Camard O.: Syndrome de Kawasaki; *Rev. Prat.*, 1997, 47, 13, 1442-1446.
10. Gonzales P.E., Villanueva L.J., Ros-Viladoms J. *et al.*: Kawasaki disease. A report of 50 cases; *Ann. Espan. Pediatr.*, 1999, 50, 1, 39-43.
11. Han R.K., Sinclair B., Newman A. *et al.*: Recognition and management of Kawasaki disease; *CMAJ*, 2000, 162, 6, 807-812.
12. Jawad N.H., Shaltout A., Al-Momem J., Nahar A.: Kawasaki disease: clustering in infants and pre-school children in Kuwait; *Ann. Trop. Pediatr.*, 1997, 17, 1, 33-37.
13. King W.J., Schlieper A., Birdi N. *et al.*: The effect of Kawasaki disease on cognition and behavior; *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2000, 154, 5, 463-468.
14. Kuijpers T.W., Wiegman A., van-Lier R.A. *et al.*: Kawasaki disease: a maturational defect in immune responsiveness; *J. Infect. Dis.*, 1997, 180, 6, 1869-1877.
15. Laupland K.B., Dele Davies H.: Epidemiology, etiology, and management of Kawasaki disease: state of the art; *Pediatr. Cardiol.*, 1999, 20, 3, 177-183.
16. Leung D.Y., Meissner H.C.: The many faces of Kawasaki syndrome; *Hospital Practice*, 2000, 35, 1, 77-81.
17. Lu W., Cheng P., Chen S.: HSP60, HSP70 in the pathogenesis of Kawasaki disease: implication and action; *J. Tongji Med. Univ.*, 1998, 18, 3, 145-148.
18. Madrigal T.A., Sanchez B.M., Tamariz M.A.: Complicaciones y evolucion de la enfermedad de Kawasaki en 23 pacientes; *Ann. Espan. Pediatr.*, 1997, 46, 6, 549-554.
19. Mason W.H., Takahashi M.: Kawasaki syndrome; *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 28, 2, 169-185.

20. Momenah T., Sanatani S., Potts J. *et al.*: Kawasaki disease in the older child; *Pediatr.*, 1998, 102, 1, 7.
21. Nakamura Y., Yanagawa H., Kato H. *et al.*: Mortality among patients with a history of Kawasaki disease: the third look. The Kawasaki Diseases Follow-up Group; *Acta Pediatr. Japonia*, 1998, 40, 5, 419-423.
22. Newburger J.W., Burns J.C.: Kawasaki disease; *Vascular Med.*, 1999, 4, 3, 187-202.
23. Okano M.: Kawasaki disease and human lymphotropic virus infection; *Current Med. Res. Opinion*, 1999, 15, 2, 129-134.
24. Royle J.A., Williams K., Elliott E. *et al.*: Kawasaki disease in Australia, 1993-1995; *Arch. Dis. Childhood*, 1998, 78, 1, 33-39.
25. Rowley A.H., Shulman S.T.: Kawasaki syndrome; *Clin. Microbiol. Rev.*, 1998, 11, 3, 405-414.
26. Rowley A.H., Shulman S.T.: Kawasaki syndrome; *Pediatr. Clin. North Amer.*, 1999, 46, 2, 313-329.
27. Rubin B., Cotton D.M.: Kawasaki College, Bangor, Maine, USA; *Nurse Practitioner*, 1998, 23, 2, 34-38.
28. Ruggeri C., Tedeschi A., Traina G. *et al.*: Clinical eterogeneity of Kawasaki disease; *Minerva Urol. Nefrol.*, 1997, 49, 3, 137-140.
29. Salice P., Pietrogrande M.C., Barbier P. *et al.*: Cardiovascular abnormalities in Kawasaki disease. An Italian prospective study; *Cardiol.*, 1998, 43, 12, 1367-1374.
30. Saulsbury T.F.: Kawasaki syndrome. În: *Principles and Practices of Infectious Diseases*; Mandel, Douglas and Bennett (coord.), ediția a IV-a, Churchill-Livingstone, A. Harcourt, Health Science Company Privated, SUA, 1995, 2567-2569.
31. Schrag S.J., Besser R.E., Olson C. *et al.*: Lack of association between Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA, zha6@cdc.gov; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000, 19, 1, 17-22.
32. Singh G.K.: Kawasaki disease: un update; *Indian J. Pediatr.*, 1998, 65, 2, 231-241.
33. Stapp J., Marshall G.S.: Fulfillment of diagnostic criteria in Kawasaki disease; *Southern Med. J.*, 2000, 93, 1, 44-47.
34. Strigl S., Kutlin A., Roblin P.M. *et al.*: Is there an association between Kawasaki disease and Chlamydia pneumoniae ?; *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, 6, 2103-2105.
35. Taubert K.A., Shulman S.T.: Kawasaki disease; *Amer. Family Phys.*, 1999, 59, 11, 3093-3102.
36. Takahashi M.: Kawasaki disease; *Current Opinion Pediatrics*, 1997, 9, 5, 523-529.
37. Uchiyama T., Kato H.: The pathogenesis of Kawasaki disease and superantigens; *Japan. J. Infect. Dis.*, 1999, 52, 4, 141-145.
38. Witt M.T., Minich L.L., Bohnsack J.F., Young P.C.: Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet, American Heart Association Criteria; *Pediatr.*, 1999, 104, 1, 10-14.
39. Yanagawa H., Nakamura Y., Yashiro M. *et al.*: Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996; *Pediatr.*, 1998, 102, 6, E65-68.
40. Yanagawa H., Nakamura Y., Ojima T. *et al.*: Changes in epidemic patterns of Kawasaki disease in Japan; *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999, 18, 1, 64-66.
41. Yoskovitch A., Tewfik T.L., Duffy C.M., Moroz B.: Head and neck manifestations of Kawasaki disease; *Intern. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2000, 52, 2, 123-129.

Infecțiile gazdelor imunocompromise

Constantin Ciufecu

Date generale

Receptivitatea la infecție este o consecință a dereglării calitative și cantitative a mecanismelor de apărare cu care natura a dotat organismul uman. Toate componentele apărării interacționează, sunt interdependente, manifestându-se protectiv în condiții de sănătate, nutriție optimală și funcționare normală a organismului. Infecțiile apar ori de câte ori există un dezechilibru între sistemul imun și virulența germenului agresor.

Noțiunea de *gazdă imunocompromisă* a căpătat valențele actuale după confruntarea speciei cu virusul imunodeficienței umane, atrăgând atenția asupra potențialului factorilor de risc generați de condiția morbidă sau de tratamentul ei. După Schimpf, factorii predispozanți majori care favorizează infecțiile gazdei imunocompromise (GIC) sunt reprezentați de: granulocitopenie și disfuncția apărării reprezentată de fagocitoză; disfuncția imunității mediate celular; disfuncția apărării imune umorale; disfuncții ale sistemului nervos central; fenomene obstructive („obstrucția predispune la infecție"); dispozitivele și manoperele medicale invazive; disbacteriozele și prezența unor noi agenți patogeni; splenectomia. Disfuncția apărării reprezentate de fagocitoză se asociază, de regulă, cu bacteriile Gram negativ (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*); cocii Gram pozitiv (stafilococii epidermidis și aureus, streptococii viridans); agenții micotici (*Candida albicans* și *C. tropicalis*) și fungii filamentoși (*Aspergillus flavus* și *A. fumigatus*).

Incidența infecțiilor este proporțională cu numărul de leucocite polimorfonucleare, riscul fiind prezent când numărul acestora scade sub $500/mm^3$, și poate

determina infecţii grave, când are loc scăderea bruscă sub $100/mm^3$. Sunt importante numărul, rapiditatea declinului şi durata fazei aplastice, care poate fi de până la 20-25 zile, după chimioterapie, în afecţiuni hematologice maligne, după transplantul de măduvă; neutropenia se asociază cu alţi factori, aşa cum se întâmplă în chimioterapia cancerelor, în care apar şi leziuni ale mucoaselor şi tegumentare prin venopuncţie, catetere vasculare, epilarea axilară etc. În cazul neutropeniilor cele mai frecvente localizări ale infecţiilor se întâlnesc la nivelul orofarinxului, esofagului distal, colonului, perianal, pulmonar sau al tegumentului. Calitatea fagocitozei are de suferit, de asemenea, după chimioterapie, iradiere şi corticoterapie. În disfuncţiile apărării mediate celular, se întâlnesc frecvent infecţiile cauzate de *Salmonella* spp., *Listeria monocitogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, complexul *Mycobacterium avium*, *Legionella pneumophila*, *Criptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccioides immitis*; virusurile sunt reprezentate de: v. *Herpes simplex*, v. varicelo-zoosterian, virusul Cytomegalic şi Epstein-Barr; protozoarele de: *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondi*, *Cryptosporidium*; helminţii de *Strongyloides stercoralis*.

Disfuncţiile imunităţii umorale pot favoriza infecţiile, îndeosebi cu: *Streptococcus pneumoniae* şi *Haemophilus influenzae 1b*. Pneumococul, constituent al florei căilor respiratorii superioare, este capabil să devină invaziv la cei din grupurile cu risc. Boala pneumococică, deficienţă a răspunsului imun, corelată cu vârsta, cu niveluri scăzute ale anticorpilor, cu disfuncţii splenice, sunt factori asociaţi răspunzători de inducerea bolii invazive la pacienţii cu sindrom nefrotic, cancere, diabet, alcoolism sau infecţie cu HIV. Pacienţii cu agamaglobulinemie, cărora le lipsesc anticorpii opsonizanţi anti-bacterii capsulate comune, constituie grupul cu risc, activitatea tuturor celulelor cu rol în fagocitoză (granulocite, monocite, macrofage) fiind afectată. Pacienţii suferinzi de mielom (supresarea imunoglobulinelor policlonale, fiind frecvent corelată cu gravitatea şi evoluţia bolii).

Transfuziile sangvine şi utilizarea terapeutică a derivatelor de sânge (imunoglobuline standard, imunoglobuline specifice, imunoglobuline i.v., albumină) la pacienţii cu imunitate compromisă pot expune la infecţii cu agenţi patogeni vehiculaţi prin sânge (mai ales virusurile hepatitelor B, C şi D, şi virusul citomegalic, parvovirusul B19, virusul Epstein-Barr).

Procedurile medicale şi utilizarea dispozitivelor vasculare, catetere mono-, duble sau cu trei canale, mult utilizate, dar care, cu toate avantajele, prezintă riscul major de infecţie la nivelul implantării, al tunelului, precum şi riscul de bacteriemii preponderent cu stafilococul epidermidis, dar şi cu germeni din genul *Bacillus* sau fungemii cu *Candida*, agenţi rezistenţi la tratamentul etiologic. Infecţiile apar funcţie şi de durata menţinerii cateterului (câteva săptămâni), cocii Gram pozitiv încrustându-se în glicocalixul care se formează pe pereţii interiori ai cateterului.

Disbacteriozele care apar la persoanele debilitate, cu suferinţe cronice (diabet, alcoolism, etc.), sunt urmate de modificări ale florei normale, orofaringiene, cu predominanţa agenţilor patogeni Gram negativ. Tratamentele prelungite cu antibiotice cu spectru larg suprimă flora endogenă benefică, mai ales anaerobă, şi, o dată cu ea, gradul de protecţie concretizat printr-o rezistenţă la colonizare cu alţi germeni patogeni, oportunişti, cel mai adesea proveniţi din mediu în general şi din cel spitalicesc în special (flora de spital multi-rezistentă); flora exogenă şi cea endogenă existente înainte de iniţierea infecţiei intervin fiecare în aproximativ 50% din cazuri. Contează, de asemenea, proprietăţile agentului care în aceleaşi condiţii de neutropenie iniţiază frecvent infecţia, (*Pseudomonas aeruginosa*), infecţia moderată (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), virulenţa fiind deci variabilă (alte specii de *Pseudomonas*, *Proteus*, *Citrobacter*). Există diferenţa de virulenţă nu numai între specii, ci şi între tulpini, ceea ce explică structura etiologică diferită de la o unitate sanitară la alta. În cazurile cu neutropenie gravă există încă o controversă referitoare la beneficiul supravegherii bacteriologice zilnice (nas, gât, ano-rectal) a speciilor şi tulpinilor prezente (stafilococ şi aspergilus în nas), a colonizării succesive cu stafilococ epidermidis sau corynebacterii în narine, a agenţilor patogeni Gram negativ multi-rezistenţi, care ar putea orienta tratamentul la apariţia febrei. În disbacterioze, modificările mucoasei intestinale pot facilita translocarea germenilor (intestin, ganglioni limfatici, sânge) şi apariţia bacteriemiilor.

În *disfuncţiile sistemului nervos central* (tumori, embolii, meningite), soldate cu afectarea reflexelor normale, apar pneumoniile de aspiraţie, infecţiile urinare, infecţiile de decubit (paralizii etc.). Infecţiile narcomanilor pe cale intravenoasă constituie cea mai importantă cauză de deces a acestora, dată fiind depresia imunităţii mediate celular, infecţiile fiind localizate la nivelul tegumentar şi al ţesuturilor noi (celulite, abcese, bacteriemii) în care sunt implicaţi cocii Gram pozitiv, dar şi, mai rar, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Proteus*.

În cazul *pacienţilor cu transplant*, infecţiile reprezintă un risc permanent, corelat cu nivelul farmacologic al imunosupresiei, cu localizări urinare (transplant renal), pulmonare (transplant cord), abdominale (transplant ficat). Gazda imunocompromisă, funcţie de nivelul deprimării, care poate atinge niveluri extrem de joase (între 50 şi 0 limfocite Th CD4, în SIDA), poate fi infectată cu uşurinţă de o gamă largă de germeni lipsiţi de patogenitate pentru gazdele imuncompetente.

Iată câteva exemple din literatura ultimilor ani: noul fung emergent (genul *Fusarium fusarioza*), asociat cu morbiditate, mortalitate semnificativă la imunocompromişi (diseminări sistemice şi viscerale, mai ales la neutropenici), sau fungul *Chaetomium atrobrunneum* izolat dintr-un abces cerebral; *Alcaligenes xylosoxidans*, germen înrudit cu bacilii Gram negativ care nu fermentează glucoza (diseminări invazive, sistemice, cu diverse localizări); *Mycobacterium avium*, *M. kansassi*, *M. marinum*, *M. simiae*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopsii*, *M. szulgai*, *M. fortuitum*, *M. chelonei*, *M. aurum*; *Agrobacterium radiobacter* (septicemie-SIDA); *Flavimonas oryzihabitans* (pneumonii); *Trichomonas* (determinare pulmonară); *Nocardia farcinia* (abcese nodulare subcutane); o nouă infecţie virală foliculocentrică (*Papoviridae*), *Trichodysplasia spinulosa* (alopecie

progresivă); *Balamuthia mandrillaris*, amoebă, agent al unei meningoencefalite granulomatoase, cronice.

Prevenţie

Recomandările prevenţionale se bazează pe studii controlate, randomizate, pe teste clinice, pe analiza cazurilor, pe opinia unor specialişti cu autoritate câştigată prin experienţă, ca şi prin studii descriptive sau bazate pe rapoartele unor comitete de experţi, ceea ce asigură calitatea recomandărilor. Ori de câte ori dovezile referitoare la eficacitate şi beneficiul clinic sunt evidente, recomandarea trebuie respectată, fiind discutabilă, de la caz la caz, numai dacă eficacitatea măsurii este moderată. Măsurile de ordin general sunt completate cu recomandări specifice (chimioprevenţie), funcţie de boală, de agentul oportunist infectant, de starea pacientului (nivel de imunodeprimare, vârstă, copii, gravide), de ceea ce se urmăreşte: prevenţia expunerii, a bolii sau a recurenţelor.

Recomandări prevenţionale (CDC-Atlanta, SUA). *Expunerea sexuală* presupune utilizarea obligatorie a prezervativului, ceea ce reduce riscul infecţiilor cu agenţii bolilor care se transmit pe această cale (virusul citomegalic, herpes simplex, papilomavirusuri, infecţii/superinfecţii cu HIV, virusul herpes 8, virusul hepatitei B, precum şi bacteriozele veneriene). De preferat utilizarea prezervativului din latex de către partener; cel destinat partenerelor are o eficacitate incomplet demonstrată. Se evită total practicile sexuale de tipul expunerii orale (contact oro-anal), ceea ce reduce riscul infecţiilor intestinale (shigeloza, criptosporidioza, campylobacterioza, hepatita A, amoebioza, giardioza).

Expunerea profesională şi ambientală. Pericolul contractării tuberculozei este prezent în rândurile personalului de îngrijire, voluntar sau angajat în aşezăminte de asistenţă medicală, asistenţă socială etc., ceea ce presupune examene de *screening* periodice şi respectarea conduitei terapeutice în situaţia apariţiei şi extinderii cazurilor. Personalul de îngrijire, părinţii copiilor sunt expuşi riscului de a se contamina cu virusul citomegalic, criptosporidium, virusul hepatitei A, *Giardia*, ceea ce impune respectarea regulilor de igienă, în primul rând spălarea corectă a mâinilor, după posibile contacte cu fecalele copilului (spălări, schimbarea scutecelor, contacte cu lichidul oral sau cu urina). Personalul sanitar veterinar, zootehnicienii, crescătorii de animale, personalul din ferme, cei ce comercializează animale de acompaniament, personalul din abatoare sunt expuşi riscului de a se contamina cu salmonele, campylobacterii, bartonele, criptosporidii, *Toxoplasma gondii*, practicarea măsurilor generale de igienă fiindu-le recomandată.

Evitarea relaţiei cu animalele care prezintă diaree reduce riscul de criptosporidioză, evitarea contactului cu solul (grădinărit) şi spălarea mâinilor reduc riscul de criptosporidioză, toxoplasmoză şi coccidioidomicoză în zonele endemice, tot aşa cum riscul de histoplasmoză este diminuat prin evitarea contactului cu dejecţiile păsărilor (adăposturi, sol, peşteri etc.). În cazul animalelor de companie se recomandă: evitarea contactului cu cele care prezintă diaree şi tratarea lor; evitarea adoptării animalelor comunitare şi a celor care nu au fost examinate de veterinar, mai ales cele sub vârsta de 6 luni. Spălarea mâinilor după orice contact cu animalul în cauză, curăţirea recipientului cu nisip în care animalul defecă sau urinează (pisici) se vor face numai de o persoană imunocompetentă. Pisicile nu vor fi lăsate să părăsească casa, nu vor vâna şoareci, nu vor fi hrănite cu carne crudă sau insuficient tratată termic. Se vor evita zgârieturile şi muşcăturile prin care se pot transmite bartonelele (boala ghearelor de pisică); deparazitarea este recomandată, bartonelele putându-se transmite şi prin înţepătura puricilor. Riscul de salmoneloză este prezent şi în cazul contactului cu reptile, şerpi, şopârle, broaşte ţestoase. Curăţirea acvariilor se va face cu mănuşi, pentru a evita infecţia cu *Mycobacterium marinum*. Se evită contactul cu maimuţele.

Expuneri asociate cu utilizarea sau consumul de apă şi alimente. Se exclud din alimentaţie produsele de origine animală care nu sunt sau nu au fost tratate corespunzător termic (carne de pasăre, porc, vită, peşte), laptele şi derivatele se pasteurizează sau se fierb. Sosurile, maioneza etc. care sunt preparate din ouă crude se exclud din alimentaţie. Se respectă măsurile de igienă alimentară (transport, depozitare, tranşare, preparare). Se evită contaminarea încrucişată; consumul brânzeturilor fermentate moi, a crenvurştilor etc. prezintă riscul listeriozei. Utilizarea apei pentru gătit, băut, uz menajer este permisă numai din surse controlate. Se evită îmbăierile în apa de suprafaţă contaminată cu dejecte animale. Riscul se diminuează prin fierberea sau filtrarea apei, în zonele endemice sau în perioadă epidemică; apa îmbuteliată şi controlată este de regulă sigură. Nu se utilizează gheaţa preparată din apă contaminată, necontrolată. Sunt considerate utilizabile băuturile nealcoolizate, sucurile de fructe, concentratele de fructe reconstituite cu apă necontaminată, cu indicaţii de păstrare la temperaturi obişnuite. Deplasările, călătoriile persoanelor imunodeprimate expun riscului de a se contamina cu agenţi oportunişti sau patogeni vehiculaţi de apă, alimente, sol etc., ceea ce presupune cunoaşterea şi respectarea măsurilor de igienă recomandate. Chimioprevenţia, protecţia faţă de insecte vectoare hematofage şi nu numai, protecţia imună, pasivă sau activă sunt recomandabile numai de medic (vaccinurile viu atenuate nu se recomandă imunodeprimaţilor), cele cu agenţi omorâţi fiind, de regulă, utilizate. Este necesară deci cunoaşterea riscurilor zonelor în care se călătoreşte. În ceea ce priveşte infecţiile gazdelor imunocompromise, spitalizate (intervenţii, transplant etc.), măsurile de prevenţie a infecţiilor nosocomiale vor fi aplicate conform normelor şi standardelor, de la precauţiile generale la cele speciale şi specifice.

Bibliografie

1. Arnold S.J., Kinney M.C., McCormick M.S. *et al.*: Disseminated toxoplasmosis. Unusual presentations in the immuno-compromised host; *Archives Pathol. Lab. Med.*, 1997, 121, 8, 869-873.

2. Assy N., Rosenthal E., Hazani A. *et al.*: Human parvovirus B 19 infection associated with idiopathic thrombocytopenic purpura in a child following liver transplantation; *J. Hepatol.*, 1997, 27, 4, 934-936.
3. Auzary C., Mouthon L., Soilleux M. *et al.*: Localized subcutaneous *Nocardia farcinica* abscess in a woman with overlap syndrome between systemic scleroderma and polymyositis; *Ann. Med. Interne*, 1999, 150, 7, 582-584.
4. Campos P., Gabrera J., Gotuzzo E., Guillen D.: Neurological involvement in free living amoebiasis; *Rev. Neurol.*, 1999, 29, 4, 316-318.
5. Cha J.M., Jung S., Bahng H.S. *et al.*: Multi-organ failure caused by reactivated coccidioidomycosis without dissemination in a patient with renal transplantation; *Respirology*, 2000, 5, 1, 87-90.
6. Chien J.W., Johnson J.L.: Viral pneumonias. Infection in the immunocompromised host; *Postgrad. Med.*, 2000, 107, 2, 67-70, 73-74, 77-80.
7. Chungh K.: Pneumonia due to unusual organisms in children; *Indian J. Pediatr.*, 1999, 66, 6, 929-936.
8. Ciufecu C., Ciufecu E.S.: *HIV-SIDA. De la cunoaştere la prevenţie*; Ed. Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 1998.
9. Conlon C.P.: Travel and the immunocompromised host; *Hosp. Med.*, Londra, 2000, 61, 3, 167-170.
10. Esteban J., Fernandez-Roblas R., Roman A. *et al.*: Catheter-related bacteremia due to *Mycobacterium aurum* in an immunocompromised host; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 2, 496-497.
11. Franzen C., Muller A.: Cryptosporidia and microsporidia-waterborne diseases in the immunocompromised host; *Diag. Microbiol. Infect. Dis.*, 1999, 34, 3, 245-262.
12. Giacometti A., Cirioni O., Quarta M. *et al.*: Unusual clinical presentation of infection due to *Flavimonas oryzihabitans*; *European J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1998, 17, 9, 645-648.
13. Guppy K.H., Thomas C., Thomas K., Anderson D.: Cerebral fungal infections in the immunocompromised host: a literature review and a new pathogen – *Chaetomium atrobrunneum*; case report; *Neurosurg.*, 1998, 43, 6, 1463-1469.
14. Goodrich J.: A comparison of cytomegalovirus and community respiratory viruses in immunocompromised patients; *Amer. J. Med.*, 1997, 102(3A), 37-41.
15. Hartman P., Plum G.: General diagnosis. Methods; *Diag. Microbiol. Infect. Dis.*, 1999, 34, 2, 147-152.
16. Haycox C.L., Kim S., Fleckman P. *et al.*: Trichodysplasia spinulosa – a newly described folliculocentric viral infection in an immunocompromised host; *J. Investig. Dermatol.; Symposium Proceedings*; 1999, 4, 3, 268-271.
17. Ho M., Dummer J.S.: Infectious in transplant recipients. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediţia a V-a, Ed. Churchill-Livingstone, 2000.
18. Janoff E.N., Rubins J.B.: Invasive pneumococcal diseases in the immunocompromised host; *Microb. Drug Resist.*, 1997, 3, 3, 215-232.
19. Levine D.P., Sobel J.D.: Infectious in intravenous drug abusers. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas, Bennett (coord.), ediţia a V-a, Churchill-Livingstone, 2000.
20. van Elsacher N., Kroes A.M.: Human parvovirus B 19: relevance. Internal Medicine; *Netherlands J. Med.*, 1999, 54, 6, 221-230.
21. Mc. Guinness G., Gruden J.F.: Viral and Pneumocystis carinii infections of the lung in the immunocompromised host; *J. Thoracic Imaging*, 1999, 14, 1, 25-36.
22. Mc. Minn P., Carrello A., Cole C. *et al.*: Antigenic drift of influenza A (H3N2) virus in a persistently infected immunocompromised host is similar to that occurring in the community; *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 29, 2, 456-458.
23. Mandredi R., Nanetti A., Ferri M. *et al.*: Emerging Gram negativ pathogens in the immunocompromised host: Agrobacterium radiobacter septicemia during HIV disease; *New Microbiol.*, 1999, 22, 4, 375-382.
24. Mandredi R., Nanetti A., Feri M., Chiodo F.: Bacteremia and respiratory involvement by *Alcaligenes xylosoxidans* in patients infected with the human immunodeficiency virus; *European J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1997, 16, 12, 933-938.
25. Maraspin V., Lotric Furlan S., Cimperman J., Sabljic R.E., Strle F.: Erythema migrans in the immunocompromised host; *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1999, 111, 22-23, 923-932.
26. Mendelson M.: Fever in the immunocompromised host; *Emerg. Med. Clin. North America*, 1998, 16, 4, 761-779.
27. *MMWR*: Recomandation and Reports, 1997, 46, RR-12.
28. Musa M.O., Al Eisa A., Halim M. *et al.*: The spectrum of Fusarium infection in immunocompromised patients with; *Brit. J. Haematol.*, 2000, 108, 3, 544-548.
29. Raad I., Abbas J., Whimbev E.: Infection control of nosocomial respiratory viral disease in the immunocompromised host; *Amer. J. Med.*, 1997, 102, 3A, 48-52.
30. Raguin G.: Prevention of bacterial infections in immunocompromised host excluding HIV infection and mycobacterium infections; *Ann. Med. Interne*, 1997, 148, 3, 218-225.
31. Risi G.F., Tomascak V.: Prevention of infection in the immunocompromised host; *Amer. J. Infect. Control*, 1998, 26, 6, 594-604.
32. Romabaux P., Bertrand B., Eloy P.: Sinusitis in the immunocompromised host; *Acta Oto-Rhino-Laryngol*, Belgia, 1997, 51, 4, 305-313.
33. Schell H.M.: The immunocompromised host and risk for cardiovascular infection; *J. Cardiovas. Nursing*, 1999, 13, 2, 31-48.
34. Schimp S.: Infections in the cancer patient diagnosis prevention and treatment. În: *Principles and Practice of Infectious Diseases*; Mandell, Douglas Bennett (coord.), Churchill-Livingstone, 2000, 2666-2675.
35. Segal R., Rusne S.: Cerebral fungal infections in the immuno-compromised host: a literature review and a new pathogen – Chaetomium atrobrunneum: case report; *Neurosurg.*, 1999, 45, 1, 200-204.

36. Spring P.M., Miller R.H.: Initial report of primary sinusitis caused by an atypical (*Mycobacterium chelonae*) in an immunocompetent adult; *Ear, Nose & Throat J.*, 1999, 78, 5, 358-359.
37. Stevens D.A., Denning D.W., Shatsky S. *et al.*: *Cryptococcal meningitis* in the immunocompromised host: intracranial hypertension and other complication; *Mycopathol.*, 1999, 146, 1, 1-8.
38. Stratakis D.F., Lang S.M., Eichenlaub S. *et al.*: Pulmonary trichomoniasis: diagnosis based on identification of irritation in bronchoalveolar lavage; *Pneumologie*, 1999, 53, 12, 617-619.
39. Tolkoff-Rubin N.E., Rubin R.H.: Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic; *Infect. Dis. Clin. North America*, 1997, 11, 3, 707-717.
40. Viscoli C., Castagnola E.: Epidemiology and therapy of mycotic infections in immunocompromised host with special regard to the role of lipid formulations of amphotericin B; *Recenti Progressi in Medicina*, 1999, 90, 10, 545-557.

Agenţi infecţioşi implicaţi în patologia cardiovasculară

Doina Azoicăi

Date generale

Etiologia multifactorială a bolilor cardiovasculare (BCV) asociază, tot mai mult, şi implicarea unor agenţi patogeni. Dacă în ce priveşte endocarditele şi endarteritele infecţioase s-au acumulat dovezi care atestă cu certitudine intervenţia agenţilor infecţioşi, rolul acestora în declanşarea şi evoluţia procesului aterosclerotic este, în prezent, în curs de elucidare.

Endocarditele şi endarteritele sunt infecţii sistemice nelimitate, în care multiplicarea agenţilor patogeni are loc la nivelul endocardului valvular sau în endoteliul vascular de la nivelul unei fistule aterovenoase sau al coarctaţiei de aortă (arterită, aortită).

Endocardita acută este o infecţie care apare la nivelul valvelor cardiace normale, produsă cel mai frecvent de *Staphylococcus aureus*, şi care, fără tratament, determină distrucţii rapide şi focare metastatice la distanţă, cu o evoluţie în 6 săptămâni.

Endocardita subacută este produsă de *Streptococcus viridans*, care se localizează la nivelul zonelor valvulare lezate, de unde produc focare metastatice secundare, cu o evoluţie lentă, iar în absenţa tratamentului, este fatală într-un interval de 6 săptămâni-1 an.

Incidenţa endocarditelor infecţioase (EI) este dificil de precizat, din cauza criteriilor variabile de diagnostic. În 60-70% din cazuri, endocardita infecţioasă apare la pacienţii cu valvulopatie cunoscută sau proteză valvulară. În Franţa, nivelul de prevalenţă este estimat la $2,4^0/_{0000}$ locuitori, reprezentând 1.000-15.000 cazuri/an. În SUA, EI este semnalată între 0,16 şi 5,4 cazuri la 1.000 internări, iar letalitatea este apreciată la o medie de 20-30%, atingând valori de 80% după caracteristicile microorganismului responsabil de producerea ei (20% pe valvă nativă; 30-40% pe proteză valvulară; 40-50% cu etiologie stafilococică; 70-80% fungică, 50-70% postoperatorie precoce şi 30-40% tardivă) (1).

În perioada pre-antibioticelor, EI prezenta cea mai mare incidenţă la adultul tânăr, pentru ca, ulterior, prin introducerea terapiei etiologice, aceasta să afecteze persoanele între 55 şi 57 ani şi, în 55% din cazuri, cele >60 ani (38). În primii ani de viaţă, EI este cauza unei complicaţii frecvente la copiii cu malformaţii cardiace congenitale, cu risc de infecţie şi după corectarea chirurgicală a defectului. La vârsta adultă, boala predomină la bărbaţi, faţă de femei, cu un sex ratio de 2:1 şi 9:1 la grupurile de pacienţi vârstnici.

Agentul etiologic

Cei mai frecvenţi agenţi patogeni implicaţi în EI au fost streptococii, stafilococii şi bacilii Gram negativ (33).

Streptococii erau implicaţi în EI în proporţie de 60-80%, pentru ca, urmare a măsurilor preventionale, frecvenţa lor să ajungă la 14-52%; în peste 50% dintre cazuri este prezent *Str. viridans (S. sanguis, S. mutans, S. mitior*). Streptococii din grupul D sunt mai frecvent implicaţi în EI nosocomiale, ca urmare a manoperelor la nivelul tractului urinar sau digestiv, iar *Streptococcus bovis* în EI a vârstnicului, ca urmare a corelării cu afecţiunile digestive cronice. Jumătate dintre aceştia prezintă un cancer sau leziuni precanceroase digestive subadiacente.

Stafilococii sunt responsabili de 25-68% dintre EI, fiind în prezent cea mai frecventă cauză. *S. aureus* afectează valvulele cardiace cu şi fără leziuni anterioare, producând distrucţii rapide, cu tendinţă la evoluţie fulminantă, cu deces în câteva zile, prin bacteriemie, sau în câteva săptămâni, prin insuficienţă cardiacă.

La drogaţii intravenos (i.v.), *S. aureus* este semnalat în mai mult de 50% din cazuri, dintre care numai 20% având o valvulopatie anterior diagnosticată. În cazul EI pe proteză valvulară, aproximativ jumătate din cele precoce şi 1/3 dintre cele tardive sunt produse de *S. epidermidis*, mult mai frecvent decât *S. aureus*.

Bacilii Gram negativ au o pondere ridicată, mai ales la persoanele imunosupresate, cauza creşterii incidenţei lor fiind favorizată de intensificarea utilizării metodelor invazive de diagnostic şi de tratament. Dintre cele mai întâlnite bacterii care sunt cauza EI evolutive, acute sau cronice, se remarcă: *S. pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae*, enterobacterii Gram negativ *Pseudomonas, Salmonella, Streptobacillus, Serratia marcescens, Bacteroides, Haemophilus, Brucella,*

Mycobacterium, N. meningitidis, Listeria, Legionella şi bacilul difteriei.

Alţi agenţi etiologici. Fungii sunt, în general, rar responsabili de EI, dar pot predomina în cazul drogaţilor i.v.; *Candida* şi *Aspergellus* sunt mai frecvent depistate la purtătorii de catetere care primesc, frecvent, corticoizi, antibiotice cu spectru larg sau terapie cu citostatice. Evoluţia este, frecvent, subacută, cu posibilităţi de producere a emboliilor periferice, ca urmare a friabilităţii vegetaţiilor, având în final un prognostic sever în lipsa eficacităţii antifungicilor disponibile. Spirochetele (*Spirillum minor*), ricketsiile (*Coxiella burnetii)* şi Chlamydiile (*C. pyttaci, C. trachomatis*) sunt cauze rare ale EI (Tabelul I).

După poarta de intrare, etiologia poate să difere, aceasta fiind identificabilă doar în jumătate din cazuri. Focarele de infecţie (care se constituie la diferite porţi de intrare) pot fi patente sau latente sau, printr-o manevră cu risc, pot genera bacteriemia (Tabelul II).

Tabelul I

Frecvenţa diverselor microorganisme care pot fi implicate în producerea unei endocardite infecţioase pe valve native, la drogaţi sau la pacienţii cu proteze valvulare (după G. Gregaratos – 19)

Starea organismului	Incidenţa (%)
Valve native	
Streptococcus viridans	30-40
Enterococi	5-15
Alţi streptococi	15-20
Staphylococcus aureus	10-30
Staphylococcus epidermidis	1-3
Bacili Gram negativ	2-10
Fungi (*Candida, Aspergilius, Histoplasma*)	2-4
Corynebactium diphteriae	2-5
*Miscellaneous**	5-10
Culturi negative	
Toxicomani	
Streptococi: enterococi,	8-10
nonenterococi	10-15
Staphylococcus aureus	50-60
Staphylococcus epidermidis	2-5
Bacili Gram negativ	4-8
Fungi	4-5
Corynebacterium diphteriae	1-2
Miscellaneous	< 1
Culturi negative	5-8
Valve protezate	
Streptococcus viridans	5-20
Enterococi	5-10
Alţi streptococi	1-5
Staphylococcus aureus	15-20
Staphylococcus epidermidis	20-30
Bacili Gram negativ	10-20
Fungi	5-15
Corynebacterium diphteriae	5-10
Miscellaneous	0-2
Culturi negative	< 5

*) Miscellaneous = gonococi, pneumococi, meningococi, *Listeria, Haemophilus, Rickettsiae, Chlamydia, Clostridium, Eikenella.*

Tabelul II

Agenţi patogeni responsabili de producerea endocarditei infecţioase, clasificaţi după poarta de intrare (după E. Pilly – 1)

Poarta de intrare	Tipul focarului	Agentul patogen
Dentară	Focar cronic, manevre de intervenţie buco-dentară	Streptocici negrupabili, bacterii HACEK*
Cutanată	Furuncule, arsuri, dermatoze, plăgi suprainfectate	Stafilococi
Urinară	Infecţii, endoscopie, chirurgie la nivel de prostată	Streptococi grup D
Digestivă	Tumori, diverticuli, colposcopie	Enterococi, BGN**
Genitală	Infecţii , intervenţii	
Cateter	Cateterisme venoase, arteriale, endoscopie	Stafilococi, BGN, fungi

* Grupul HACEK: *Haemophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Caroliobacterium hominis, Eikenella corradeus, Kingella kingae*

** BGN: bacili Gram negativ

Procesul epidemiologic

Sursele de agent patogen pot fi variate, ţinându-se cont de diversitatea etiologică a EI. Bolnavii simptomatici sau cu manifestări atipice, purtătorii preinfecţioşi, convalescenţi şi cronici, pot constitui cauzele frecvente de contaminare a persoanelor cu risc pentru a dezvolta o EI.

Totodată, aceste surse pot fi reprezentate de însuşi bolnavul (autoinfecţie, infecţie endogenă), care poate dezvolta bacteriemii „spontane", în urma unor infecţii dentare, sinuzale, urinare, pulmonare sau enterocolite severe. Uneori, aceste bacteriemii pot fi declanşate prin variate manevre sau manopere medicale ori chirurgicale, cu un risc crescut pentru implicarea unor germeni multirezistenţi, proveniţi din spital.

Modurile şi căile de transmitere a agenţilor patogeni de la surse la organismele receptive se poate realiza pe cele mai variate căi, cu intervenţie directă sau indirectă. Majoritatea agenţilor patogeni prezintă rezistenţă crescută la condiţiile de mediu sau la metodele de decontaminare în cazul în care EI este de tip nosocomial. Transmiterea indirectă, nosocomială, este ocazionată de contaminarea instrumentelor utilizate sau prin mobilizarea agenţilor patogeni de la poarta de intrare. Aşa se poate întâmpla în: catetrisme (intravenoase, intracardiace), intervenţii pe cord, implantări de peace-maker, drogare i.v., hemodializă periodică, explorări şi intervenţii în infecţiile aparatului urinar (cistoscopii, rezecţii prostatice, dilataţii uretrale), intervenţii la nivelul tractului digestiv (chirurgie colorectală), rectoscopie şi infecţii genitale feminine *post-partum* sau *post-abortum*.

Receptivitatea este crescută, fiind influenţată de prezenţa leziunilor endocardice anterioare, anomaliilor şi defectelor congenitale, leziunilor de ateroscleroză la nivelul aortei, prolapsurilor valvulare, practicarea drogării i.v., prezenţa leziunilor de infarct miocardic, anevrismelor ventriculare, mixomatozei atriale, şunturilor (peritoneovenoase-Leveeln, arteriovenoase) şi fistulelor produse cu ocazia hemodializei (Tabelul III).

Receptivitatea poate fi influenţată de vârstă sau sexul pacienţilor, prin cumularea mai multor factori precipitanţi (anomalii congenitale la copil, afecţiuni cronice paraneoplazice la vârstnici etc.). În cursul endocarditelor infecţioase, fenomenele imunologice sunt complexe, inclusiv prin producerea reacţiilor de sensibilizare responsabile de anumite manifestări clinice. Nivelul anticorpilor faţă de agenţii patogeni care produc infecţia este crescut, ceea ce contribuie la formarea complexelor imune circulante, care pot genera glomerulonefrite (focale, membrano-proliferative sau difuze), artrite, manifestări cutaneo-mucoase diferite de cele de vascularită.

Semne clinice de recunoaştere

Endocardita infecţioasă acută şi subacută prezintă un tablou clinic specific infecţiilor sistemice, marcat printr-un polimorfism care sugerează şi afectarea altor ţesuturi sau organe (19, 38) (Tabelul IV).

Tabelul III

Riscul determinat de intervenţia factorilor predispozanţi sau condiţii pentru creşterea receptivităţii în apariţia endocarditei infecţioase (după G. Gregoratos – 9)

Risc înalt	Risc intermediar	Risc redus
Proteze valvulare	Prolaps de valvă mitrală	Boli degenerative ale inimii
Boli ale valvelor	Stenoză mitrală	Defect septal atrial
Regurgitare mitrală	Afectarea valvei tricuspide	Aortită luetică
Duct arterial	Cardiopatie obstructivă hipertrofică	Peace-makeri transvenos
Fistulă arteriovenoasă	Calcificări aortice	Corectarea (fără protezare) a defectelor congenitale
Defect septal ventricular	Tetralogie Fallot	Bypass aortocoronarian
Coarctaţie de aortă	Cateterism arterial	Peace-maker cardiac
Cateterism cardiac	Proteze nonvalvulare, intracardiace	
Endocardite infecţioase preexistente		
Sindrom Marfan		

Tabelul IV

Incidenţa manifestărilor clinice în endocardita infecţioasă (după G. Gregoratos – 9)

Manifestări clinice (%)			
Febră	84	Dureri toracice	16
Frisoane	41	Sufluri cardiace	89
Insomnie	38	Febră	77
Dispnee	36	Fenomene embolice	50
Transpiraţii	24	Manifestări cutanate	50
Anorexie, pierdere în greutate	24	Splenomegalie	28
Stare de rău	24	Complicaţii septice	19
Tuse	24	Anevrisme micotice	18
Leziuni tegumentare	21	Glomerulonefrită	15
Accident vascular cerebral	18	Hipocratism digital	12
Greţuri, vărsături	17	Leziuni retiniene	9

Incubaţia este greu de precizat, *debutul* este marcat de frisoane şi febră (40-41°C), care însă poate lipsi în cazul persoanelor anergice (bătrâni) sau are valori mai coborâte (37,5-38,5°C) în forma subacută.

Modificările cardiace sunt evidenţiate prin prezenţa suflurilor, care nu sunt obligatorii în toate focarele de ascultaţie cardiacă şi care se modifică rapid, având valoare prognostică negativă; insuficienţă cardiacă stângă; pericardită; insuficienţă coronariană; tulburări de ritm cardiac; bloc atrioventricular cu prelungirea intervalului PR.

Manifestările cutanate includ: peteşiile tegumentare (şi mucoase), hemoragiile liniare subunghiale, nodulii Osler (vasculită alergică), leziunile Janeway (maculo-paulоase de tip hemoragic în palme şi plante) şi hipocratismul digital. La nivelul *aparatului respirator* sunt prezente pseudobronşita şi dispneea cu agravare progresivă. *Oftalmologic* se constată: purpură conjunctivală, petele Roth la nivelul fundului de ochi (hemorgie asociată cu exsudat), edemul papilar şi nodulii dizorici. *Manifestările reumatismale* sunt prezente prin atingerea micilor şi marilor articulaţii, a altragiilor, lombalgiilor (lumbago acut febril), mialgiilor şi, uneori, sunt semnalate veritabile artrite cu dificultăţi de diagnostic prin coexistenţa sindromului inflamator asociat cu prezenţa factorului reumatoid. *Neurologic*, bolnavul poate prezenta cefalee, fenomene embolice şi anevrisme arteriale cerebrale, abcese, meningite; infarct, hemoragii cerebrale şi cerebro-meningee; tulburări de conştienţă şi deficit neuromotor. *Manifestările renale* sunt exprimate prin proteinurie/hematurie izolată şi semne de insuficienţă renală.

În absenţa tratamentului, evoluţia este spre deces. Terapia adecvată poate duce la retrocedarea semnelor clinice, cardiace şi periferice, cu instalarea apirexiei şi negativarea hemoculturilor. În cazurile unei evoluţii nefavorabile, febra persistă, cu agravarea simptomelor cardiace şi insuficienţă cardiacă, cu apariţia complicaţiilor vasculare periferice şi neurologice.

Prevenţia

Măsurile prevenţionale trebuie să urmărească diminuarea frecvenţei acestei boli grave, luând în considerare complexitatea mecanismelor variate de producere şi existenţa persoanelor cu risc crescut pentru această maladie.

Prevenţia primară urmăreşte asigurarea unei perfecte asepsii şi antisepsii în aplicarea tuturor procedurilor exploratorii şi terapeutice, precum şi evitarea celor inadecvate, care pot provoca bacteriemii. Igiena bucală trebuie să fie asigurată la bolnavii cu leziuni cardiace predispozante pentru endocardită, iar detartrajul trebuie efectuat cu prudenţă, pentru a nu se produce traumatizări gingivale.

Prevenţia secundară, respectiv antibioticoprevenţia, se adresează bolnavilor cu leziuni cardiace predispozante şi care sunt supuse unor manevre ce pot genera bacteriemie. Persoanele cu afecţiuni valvulare, cardiopatii congenitale (cu excepţia comunicării interauriculare necomplicate), proteze intracardiace, cardiopatie hipertrofică septală asimetrică, cu antecedente de endocardită, prolapsa valvular mitral cu suflu holosistolic vor primi antibiotice în scop prevenţional în următoarele circumstanţe: necesitatea unor extracţii dentare, detartraj, orice altă intervenţie la nivelul cavităţii bucale; practicarea amigalectomiei sau adenoidectomiei, cistostocopiei, dilataţiei ureterale, prostatectomiei, biopsiei prostatice, intervenţii la nivelul căilor urinare; colonoscopie cu biopsie, intervenţie chirurgicală şi intervenţii pentru protezare valvulară, corectarea unor defecte congenitale valvulare sau reumatismale, a prolapsului de valvă mitrală, a stenozei subaortice idiopatice şi endocardite bacteriene în antecedente (Tabelul V).

Tabelul V

Strategii de prevenţie cu antibiotice a endocarditei infecţioase (după E. Pilly – 1)

Intervenţii stomatologice şi la nivelul căilor aeriene superioare			
Îngrijiri în ambulator	Produs	Posologie	Mod de administrare
Fără alergie la betalactamine Alergie la betalactamine	Amoxicilină Clindamicină Pristinamicină	3 gr/*per os* 600 mg/*per os* 1 gr/*per os*	Înainte cu 1 oră de intervenţie
*posologie pediatrică	Amoxicilină, 75 mg/kgc; Clindamicină, 15 mg/Kgc; Pristinamicină, 25 mg/ kgc		
Anestezie generală Fără alergie la betalactamine Alergie la betalactamine	Amoxicilină Vancomicină sau Teicoplamin	Înainte cu 1 oră 2 gr.i.v. (perfuzie 30 minute); 1 g. i.v. (perfuzie >60 minute) 499 mg i.v. (direct)	După 6 ore 1 gr/*per os*
*posologie pediatrică	Amoxicilină 50 mg/ kg i.v. înainte; 25 mg/ kg *per os* 6 ore mai târziu; Vancomicină 20 mg/kg (maximum 1 g)		
Intervenţii uro-genitale şi digestive Fără alergie la betalactamine Alergie la betalactamine	Amoxicilină, ulterior Gentamicină Vancomicină, ulterior Gentamicină	2 gr i.v. (perfuzie 30 minute); 1 mg/kg i.v. (perf. 60 minute) 1,5 mg/kg i.v. (perf. 30 minute)	1 gr *per os.*
*posologie pediatrică	Amoxicilină 50 mg/kg i.v. înainte; 25 mg/kg *per os* 6 ore mai târziu; Gentamicină 2 mg/kg (maximum 80 mg); Vancomicină 20 mg/kg (maximum 1 gr).		

Combaterea

Supravegherea bolnavului din punct de vedere clinic, microbiologic şi cardiologic constă în: urmărirea curbei termice, care trebuie înregistrată de 4 ori în 24 de ore; urmărirea instalării semnelor periferice şi a complicaţiilor prin inspecţia tegumentelor, măsurarea pulsului, examen neurologic, examenul fundului de ochi; hemocultura trebuie repetată de 3 ori în zilele următoare instituirii tratamentului, până la obţinerea negativării ei; dozarea unor markeri biologici utili pentru aprecierea evoluţiei; urmărirea prin examen cardiologic: ascultator bicotidian pentru semnalarea modificării suflurilor sau apariţia unei insuficienţe cardiace; supravegherea prin indicatori echocardiografici a evoluţiei şi eventual precizarea necesităţii intervenţiei chirurgicale; instituirea şi monitorizarea antibioticoterapiei, după caracteristicile microorganismului implicat în producerea EI şi sensibilitatea la antibiotice.

Ateroscleroza şi bolile cardiovasculare cu etiologie infecţioasă

În etiopatogenia afecţiunilor considerate exclusiv neinfecţioase a fost inclusă şi tot mai mult instituită ipoteza existenţei unor relaţii cauzale între acestea şi unii agenţi patogeni (boala Crohn, diabet, scleroza în plăci, ulcer duodenal, depresia) (Tabelul VI).

Ateroscleroza (ATS), cea mai comună cauză de infarct miocardic, infarct cerebral şi ischemie vasculară periferică, este în prezent una dintre cele mai frecvente afecţiuni. Se estimează că în Europa, America şi Asia peste 50% din totalul deceselor sunt cauzate de ATS. Pentru prima dată, Lobstein descrie, în 1829, ATS ca fiind un proces de îmbătrânire a vaselor.

Ulterior, în 1985, OMS defineşte această entitate morbidă ca fiind rezultatul unei „combinaţii de modificări localizate ale intimei arteriale, constând în acumularea de lipide, glucide, sânge şi constituenţi ai acestuia, ţesut conjunctiv şi depozite de calciu însoţite de modificări ale intimei arteriale" (29).

Argumentele aduse în favoarea acestui concept au trebuit exemplificate prin studii care au avut ca scop

Tabelul VI

Asocierea dintre agenţii patogeni şi unele maladii considerate neinfecţioase (după J.C. Péchére – 32)

Boala	Agentul patogen
Ulcer peptic	*Helicobacter pylori*
Maladia Crohn	*Mycobacterium paratuberculosis*
Maladia Whipple	*Tropzeryma whippelly*
Colita pseudomembranoasă	*Clostridium difficile*
Diabetul insulino-dependent	MMTV like*
Ateroscleroza coronariană	Citomegalovirus, *Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori*
Poliarterita nodoasă	Virusul hepatitei B
Crioglobulinemia mixtă	Virusul hepatitei C
Sindromul hemolitic şi uremic	*Escherichia coli* 01576:H7
Purpura trombotică trombocitopenică	*Escherichia coli* 01576:H7
Sindromul Kawasaki	Superantigene *S. aureus* şi *Streptococcus*
Sindromul Wegener	*S.aureus*, răspuns parţial la cotrimoxazol
Sindromul de şoc toxic	*Staphylococus aureus, Streptococcus*
Angiomatoza bacilară	*Bartonella henselae* şi *quintana*
Artrite reacţionale	*Chlamydia, Yersinia, Salmonella*
Depresia acută	Virusul Borna
Paralizia spastică tropicală	HTLV1
Scleroza în plăci	MSRV**
Sindromul Guillan-Barré	*Campylobacter jejuni*
Paralizia facială periferică	*Borrelia burgdorferi*, VHS-1***
Maladia Creutzfeldt-Jakob şi maladiile înrudite	Prioni
Maladia Kaposi şi limfomul seroaselor	VHH8***
Maladia Castleman	VHH8
Limfomul cerebral primitiv determinat de HIV	Virusul Epstein-Barr
Hepatocarcinomul	Virusul hepatitei B şi C
Limfomul Burkitt	Virusul Epstein-Barr
Carcinomul nazofaringian	Virusul Epstein-Barr
Cancerul cervical	Papillomavirus
Carcinomul gastric	*Helicobacter pylori*
Leucemia cu celule T	HTLV1

* MMTV like – Retrovirus uman endogen
** MRSV – Retrovirus
*** VHS-1 – Herpesvirus simplex 1
**** VHH8 – Herpesvirus uman 8.

demonstrarea relaţiei de cauzalitate dintre agentul patogen şi evoluţia modificărilor din ATS. Aplicarea postulatelor asupra cauzalităţii în bolile infecţioase, elaborate de Henle în 1840 şi de Koch în 1890, nu s-au dovedit totdeauna adecvate, fiind cunoscut faptul că în ATS sau alte boli cronice este implicată o multitudine de factori, iar cei infecţioşi nu sunt exclusiv bacterieni.

Descoperirea unor virusuri cu importanţă epidemiologică, având rol de agenţi patogeni transmisibili asimptomatici, şi emergenţa unor opinii asupra cauzalităţii bolilor imunologice cronice şi maligne au determinat modificări frecvente în emiterea acestor postulate.

Totuşi, s-au făcut încercări ca în explicarea mecanismului fiziopatologic din ATS să se verifice dacă microorganismul: este prezent la toate cazurile de boală; poate fi izolat de la bolnav şi cultivat în cultură pură; produce boala specifică la animalul de experienţă; poate fi izolat de la acel animal şi identificat.

Ghidul de cauzalitate perfectat de Hille în 1965, pe baza cercetărilor epidemiologice efectuate de Dall, impune anumite etape ale raţionamentului pentru demonstrarea că fenomenul este real (5): *1. relaţia temporală* – factorul de risc trebuie să preceadă apariţia efectului cu o perioadă de timp concordantă cu un anumit mecanism biologic de acţiune specific factorului respectiv; *2. forţa (puterea asocierii)* este posibil măsurabilă prin evaluarea riscului relativ care are semnificaţie statistică şi epidemiologică dacă valoarea sa este >2; *3. relaţia doză-efect* apare dacă modificarea nivelului unei posibile cauze se asociază cu modificări ale intensităţii efectului; *4. reversibilitatea* presupune că prin înlăturarea cauzei se produce şi scăderea riscului de boală. Dacă modificările sunt ireversibile, întreruperea expunerii la factorul cauzal nu va exclude posibilitatea producerii bolii, ceea ce obligă în aceste situaţii ca măsurile prevenţionale cele mai eficiente să se constituie în acţiuni primordiale sau primare, cum este şi cazul ATS; *5. concordanţa între cercetări* este asigurată dacă mai multe studii dau rezultate similare, fiind necesară condiţia ca acestea să fie bine organizate şi să respecte etapele unui protocol asemănător; *6. plauzibilitatea* indică faptul că o asociere cauză-efect are mai multe şanse de a fi cauzală dacă ea concordă cu cunoştinţele recunoscute în domeniul respectiv; *7. specificitatea* este valabilă, în mod particular, în bolile cu etiologie infecţioasă în care cauza generează un anumit efect; *8. considerentele raţionale* de evaluare a unei relaţii cauzale sunt valabile dacă se bazează pe dovezi probate (5).

Ipoteza răspunsului la agresiune şi a mecanismului inflamator în ateroscleroză. ATS reprezintă rezultatul unor interacţiuni celulare specifice, care debutează ca o formă specială de inflamaţie cronică, urmată de un proces reparator sau fibroproliferativ, proces care poate determina disfuncţia celulelor endoteliului, îngroşarea marcată a peretelui arterial, tromboza şi, în anumite circumstanţe, moarte subită.

Modele umane de infecţie virală arterială la nivelul grefonului cardiac. Ateroscleroza coronariană accelerată, observată în urma efectuării unui transplant cardiac, poate aduce informaţii asupra mecanismelor imunitare şi infecţioase, probabil intricate. Examinarea retrospectivă a rezultatelor obţinute prin realizarea a 301 transplante cardiace, efectuate între 1980 şi 1988, comparate cu 91 de grefe la care, în mod cert, s-a suprapus o infecţie cu citomegalovirus (118), a subliniat caracterul de severitate şi de evoluţie nefavorabilă, prin implicarea mecanismelor generate de acest herpesvirus (28). Cu toate că argumentele prezentate pledează, în ansamblu, pentru conformarea ipotezei virale în etiologia aterosclerozei ca boală multifactorială, criteriile de certitudine încă lipsesc, prin imposibilitatea verificării tuturor postulatelor lui Koch (25). Microorganismul trebuie să fie regăsit la toate cazurile de boală; să poată fi izolat de la toţi pacienţii cu infecţie şi cultivat în cultură pură; inoculat la o gazdă sănătoasă, receptivă, să poată provoca boala; să fie posibilă izolarea de la organismele animale contaminate experimental.

O dată obţinut răspunsul la întrebările care fac să rămână deschisă problema implicării agenţilor patogeni în ATS (care este cauza reacţiilor inflamatorii ce caracterizează histologic placa de aterom? de ce placa de aterom parcurge cicluri evolutive imprevizibile şi ucigătoare? cum se va putea acoperi vidul, încă existent, în etiologia ATS, ca urmare a insuficientelor argumente aduse prin cunoaşterea factorilor de risc acceptaţi actual?), vor fi înregistrate schimbări esenţiale ale conceptului patogenic, prevenţional şi terapeutic în ATS (11, 21, 34).

Astfel, a fost formulată „ipoteza răspunsului la agresiune". Aceasta sugerează că unele tipuri de leziuni pot duce la alterarea capacităţii funcţionale a celulelor endoteliale. Studiile asupra ATS menţionează existenţa afectării endoteliale, ceea ce a determinat enunţarea postulatului: „endoteliul intact reprezintă protecţie optimă împotriva ATS" (7). Endoteliul constituie legătura dintre factorii mecanici (hemodinamici), umorali şi metabolici. Leziunile endoteliale generează creşterea permeabilităţii vasculare, cu pătrunderea consecutivă, subendotelial, a moleculelor şi celulelelor sangvine, precum şi la eliberarea, de către endoteliu, a factorilor vasoconstrictori, respectiv a endotelinei. În trecut, endoteliul a fost comparat cu o barieră mecanică de protecţie a peretelui arterial, care, prin extrapolare, era considerată inactivă metabolic. Ulterior, metodele moderne de cultivare şi izolare a celulelor endoteliale au permis demonstrarea faptului că acesta este un strat activ cu numeroase funcţii, inclusiv metabolice.

Apariţia leziunilor endoteliale este favorizată de variaţi factori care cresc permeabilitatea acestuia; factori mecanici (hipertensiunea arterială – HTA, stres, curgerea turbionară a sângelui, căldura, inflamaţia, substanţe vasotoxice, complexe imune circulante, endotoxine bacteriene, virusuri şi lipoproteinele LDL oxidate); unii constituenţi sangvini (factori de permeabilitate, trombocitari şi leucocitari); substanţe vasoactive (adrenalina, angiotensina, bradichinina). Factorii mecanici şi substanţele vasotoxice, precum LDL oxidate, prezintă o importanţă specială în patogeneza ATS. Tensiunea arterială înregistrează variaţii circadiene, la care se asociază variabilitatea individuală. Aceste modificări de presiune sunt tolerate, ca urmare a particularităţilor endoteliului: elasticitate, contractilitate, capacitate de relaxare. Prin contracţia celulelor endoteliale, leziunea existentă la acest nivel se măreşte şi, astfel, lipoproteinele vor putea pătrunde subendotelial. De fapt, acest moment poate reprezenta debutul ATS (*etapa I*). LDL oxidate au un rol deosebit de important în ATS. Lipidele, care sunt transformate într-o formă solubilă de transport, prin combinarea cu

proteinele, devin lipoproteine cu caracteristici de hidrosolubilitate. După densitatea lor, lipoproteinele pot fi: VLD (Very Low Density Lipoproteins), IDL (Intermediate Density Lipoproteins), LDL (Low Density Lipoproteins), HDL (High Density Lipoproteins). Fracţiunile LDL sunt nocive, ca urmare a cantităţii mari de colesterol pe care o conţin, iar efectul lor negativ este potenţat prin oxidare de către radicalii liberi de oxigen. În final, LDL sunt fagocitate de monocite şi macrofage, iar încărcarea exagerată a acestora în constituenţi lipidici determină transformarea în celule spumoase care evoluează spre moartea celulară. Aceste fenomene sunt însoţite de eliberare de mediatori şi sinteză de neointime.

Expus la creşteri tensionale izolate sau hiperlipemii intermitente, endoteliul vascular este capabil de regenerare. Dacă această agresiune devine permanentă, regenerarea endoteliului nu mai este posibilă, iar epuizarea acestei funcţii de protecţie permite infiltrarea lipidelor.

Un număr important de hormoni şi substanţe endogene circulante pot determina contracţia celulelor musculare netede vasculare, având drept consecinţă diminuarea calibrului vascular. Este de menţionat efectul puternic vasoconstrictor al endotelinei şi al factorilor de creştere care influenţează hipertrofia (în tunica medie) şi proliferarea subintimală a celulelor musculare netede. În opoziţie, cel mai important factor vasodilatator produs de celulele endoteliale este monoxidul de azot (NO). Împreună cu prostaciclinele, NO are rol de a menţine dilatat lumenul arterial, acţionând în opoziţie faţă de moleculele vasoconstrictoare de tipul tromboxanul A2 (TXA2), endotelina (ET) şi angiotensiona II (AII). Endoteliul deţine un factor de apărare faţă de procesele din ATS denumit *endothelium – derived relaxing factor* (EDRF). Principala acţiune a EDRF este relaxarea celulelor musculare netede vasculare şi inhibarea agregării plachetare. Aderarea şi agregarea trombocitelor, formarea fibrinei şi trombilor au loc frecvent pe suprafaţa intimei lezate. Factori precum adrenalina, curgerea turbionară a sângelui, colesterolul, nicotina şi efortul fizic intens induc modificări structurale ale trombocitelor, crescând tendinţa acestora de agregare şi aderare. Trombocitele sunt încorporate în perete, unde sunt distruse. Produşii rezultaţi cresc proliferarea celulară prin secreţia PDGF (*plateled – derived growth factor)*. Cercetări recente (35) relevă faptul că PDGF este un important mediator şi determină variate efecte biologice: activarea tirozinkinazei, stimularea activităţii enzimelor care interferează cu metabolismul prostaglandinelor, proliferarea genelor reglatoare, modificarea morfologiei celulare, activitate chemotactică şi de activare a leucocitelor. Migrarea trombocitelor în peretele vascular induce atât formarea focarelor de necroză, cu un conţinut crescut de lipide, cât şi activarea proliferării celulare din peretele vascular. Aceasta reprezintă *a II-a etapă* fiziopatologică în formarea leziunilor ATS. Monocitele şi macrofagele deţin un rol esenţial în producerea ATS. În faza precoce are loc mobilizarea monocitelor la locul de formare a unei viitoare leziuni. Factorii chemotactici mediază aderarea monocitelor de celulele endoteliale şi migrarea către intima vaselor.

Diferenţierea monocitelor în macrofage se realizează în peretele vascular, unde pătrunde LDL oxidat. Prelucrarea acestora de către macrofage duce la transformarea lor în celule spumoase, bogate în colesterol esterificat. Macrofagele îşi exprimă receptorul pentru LDL doar într-o măsură limitată, printr-un receptor specific denumit „scavanger" pentru macrofagele incubate cu LDL oxidat (acetil-LDL). Deoarece activitatea receptorului scavanger nu este reglată, macrofagele nu pot fi protejate împotriva înglobării excesive de colesterol. În cazul hipercolesterolemicilor, LDL pătrunde în peretele vascular, unde este oxidat, este ulterior înglobat în macrofage, ca urmare a legării de receptorul scavanger, rezultând formarea celulelor spumoase. Acestea constituie un element important în modificările vasculare precoce denumite „striuri lipidice" (*fatty streaks*). Intima, respectiv stratul endotelial, devine tot mai groasă, ca urmare a acumulării celulelor spumoase, ducând în timp la îngustarea lumenului şi, în final, la ocluzia arterială. Aceasta este cea de *a III-a etapă* de dezvoltare a ATS. În *etapa a IV-a*, celulele mononucleare proliferează şi, ca urmare a fenomenelor inflamatorii cronice, organismul acţionează pentru limitarea acestor efecte printr-un proces proliferativ. *Ipoteza răspunsului la agresiune* sugerează că efectul de apărare al endoteliului determină modificări funcţionale şi, ulterior, un răspuns inflamator cronic, a cărui persistenţă în timp generează fenomenele limfoproliferative. Acest concept nu este nou, fiind întâlnit şi în cazul manifestărilor articulare din artrita reumatoidă; la nivelul plămânului, în cazul fibrozei pulmonare, la nivelul ficatului, în cursul cirozei. Celulele musculare netede din peretele arterial pot fi activate spre migrare şi diviziune sau sinteză de noul ţesut conjunctiv. Masa de ţesut conjunctiv formată este rezultatul dintre sinteza de substanţe, precum colagenul, glicoproteinele şi fibrele elastice, comparativ cu sinteza de enzime, colagenaze sau alte metaloproteinaze care degradează aceste ţesuturi. Rezultatul acestor procese este fie formarea unei capsule de ţesut conjunctiv, fibros, care acoperă leziunea, fie o capsulă de ţesut conjunctiv subţire, friabilă, susceptibilă de ruptură, când predomină sinteza de enzime proteolitice. Se pot forma leziuni hemoragice sau trombi ocluzivi responsabili de moarte subită. Astfel, afectarea endoteliului şi agregarea trombocitelor, ca şi distrugerea celulelor spumoase, duc la sinteza factorilor tisulari de creştere, care induc, la rândul lor, proliferarea şi migrarea monocitelor şi a celulelor musculare netede. Celulele musculare netede migrează în spaţiul subendotelial şi continuă să prolifereze până la crearea unei neointime. Aceasta reprezintă cea de *a V-a etapă* de dezvoltare a ATS.

În concluzie, se poate aprecia că întregul proces din ATS ar putea fi util dacă perpetuarea lui nu ar genera un cerc vicios de transformări întreţinute de stresul mecanic şi lipidic. Astfel, răspunsul protector al organismului scapă de sub control, persistând şi progresând. Primele modificări endoteliale macroscopice sunt cunoscute sub numele de striuri lipidice (*fatty streaks*) şi corespund, conform stadializării morfopatologice OMS, fazei I a ATS, prezente încă din copilărie. Necroza celulelor spumoase, împreună cu proliferarea şi migrarea celulelor mononucleare, cât şi sinteza de colagen marchează faza a II-a, reprezentată macroscopic de formarea plăcii fibroase (*fibrous plaque*). Faza a III-a corespunde fisurării plăcii, leziunilor celulare majore, tromboze şi formare de embolii, sângerări intravasculare, depunerea cristalelor de colesterol şi calcificarea masei necrotice (*fissured plaque*).

Tabelul VII

Clasificarea factorilor de risc (după *Cardiovascular Diseases Prevention*, 1998)

I. Factori de risc „tradiţionali"

Istoricul familial de boală coronariană	
Hipercolesterolemia	FR major
Creşterea LDL	*idem*
Scăderea HDL	*idem*
Fumatul	*idem*
Hipertensiunea arterială	*idem*
Obezitatea	*idem*
Diabetul zaharat	*idem*
Inactivitatea fizică	
Lipsa antioxidanţilor	
Lipsa peştelui în alimentaţie	
Hiperuricemia	
Neadaptarea psihologică	

II. Factori de risc trombogeni

Fibrinogenul
Factorul VII
Factorul VII (la femei)
Lipsa factorului V – Willebrandt
Activarea trombocitelor
Inhibitorul activatorului plasminogenului-1
Activatorul tisular al plasminogenului
Lipsa antitrombinei III
D-dimerii, homocisteina, lipoproteina
Estrogenii

III. Factori de risc inflamatori

Leucocitele
Proteina C reactivă
Vâscozitatea plasmatică
Fibrinogenul
Infecţiile cronice cu *Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus, Helicobacter pylori*
Anticorpii anti-LDL-oxidat

Evoluţia conceptului de etiologie infecţioasă în ateroscleroză. Imposibilitatea explicării evoluţiei şi manifestării BCV numai prin existenţa factorilor de risc „tradiţionali" (hipercolesterolemie, HTA, tabagism, diabet zaharat) a determinat reconsiderarea acestui concept prin enunţarea unor noi factori (Tabelul VII).

Recent, etiologia BCV a fost reconsiderată, infecţia făcând parte din categoria noilor factori de risc (FR) (7, 12, 27, 29). Istoria acestui concept relevă că ipoteza infecţioasă a fost lansată de mai bine de un secol, fiind abandonată în favoarea modelului etiologic multifactorial al bolilor neinfecţioase. Evoluţia cunoştinţelor din domeniul biologiei moleculare, cât şi particularităţile manifestărilor actuale ale BCV au adus din nou în discuţie rolul infecţiei în ATS. Ca urmare a acestei schimbări de paradigmă, se apreciază că studiile care vor urma vor trebui să răspundă la câteva întrebări ce rămân de actualitate; rolul aterogenetic al infecţiei în ATS este deţinut numai de cei trei agenţi patogeni: herpesvirus (CMV), *Chlamydia pneumoniae* şi *Helicobacter pylori*?; introducerea terapiei cu antibiotice în anii 1940-1950 a fost elementul hotărâtor în declinul BCV şi a mortalităţii în ţările vestice, în ultimele trei decenii?; infecţia este factorul indirect cel mai frecvent asociat cu nivelul socioeconomic scăzut şi BCV?; manifestarea unor procese infecţioase din perioada intrauterină poate constitui un factor care să explice legătura dintre greutatea copilului la naştere şi bolile coronariene apărute în perioada adultă?

Conceptul asupra rolului infecţiei în ATS a fost lansat de Rayer, în 1823, care a comparat calcificările („osificările morbide") observate la nivelul arterelor cu procesele inflamatorii cu alte localizări. Rokitansky consideră fenomenele inflamatorii ca fiind secundare formării depozitelor ateromatoase de la nivel arterial. În 1859, Virchow explica, într-un articol din revista *Cellular Pathology*, că infecţia precedă, printr-o etapă iritativă, depunerea lipidelor, generând fenomene locale de tip inflamator. Infecţia, după Virchow, este „punctul de plecare a ceea ce noi numim degenerare ateromatoasă" (29). Această afirmaţie a constituit primul enunţ al legăturii posibile dintre „scleroza coronariană", „degenerarea arterială" şi „procesul inflamator" generat în urma unor infecţii sistemice.

În acest context, în ultimii ani ai deceniului opt al secolului al XIX-lea (1889), Gilbert şi Lion au demonstrat rolul infecţiei în diverse forme de endarterită şi ateroscleroză, prin injectarea, la nivelul arterei aorte de iepure, a unei bacterii (*B. typhosus*) care a determinat modificări de scleroză lipidică. Aceleaşi observaţii au fost efectuate şi prin inocularea streptococului sau a altor microorganisme. În contrast cu observaţiile menţionate, Crocq a raportat în 1894 că ambele leziuni (mecanice şi inflamatorii) „locus minoris reistentiae" din infecţia experimentală erau necesare pentru

inducerea ATS, iar Boinet şi Roimary compară aceste rezultate cu cele obţinute prin inducerea experimentală a diabetului la iepuri. Încă din 1908, în America de Nord, clinicienii şi fiziopatologii au postulat pentru prima dată această ipoteză, susţinând că „patru factori majori sunt cauzatori ai ATS: modul de viaţă, infecţiile acute, intoxicaţiile (incluzând tabagismul, diabetul şi obezitatea) şi combinaţiile acestora sunt circumstanţele care menţin tensiunea la valori crescute" (29). În perioada epidemiei de sifilis, ATS a fost în mod clar diferenţiată de formele de aortită prin infecţia sistemică cu *Treponema*. Klotz emite, în 1906, ipoteza că striurile lipidice ateromatoase au o prevalenţă crescută încă din copilărie, această afirmaţie fiind argumentată de imaginile microscopice de la nivelul ţesutului subendotelial.

La începutul deceniului nouă al secolului al XIX-lea, în etiologia ATS, a fost părăsită această direcţie a „teoriei germenilor", în favoarea celei de „multifactorialitate". Se remarcă numai, ca excepţie, experimentele lui Benson *et al.*, care în 1931 descriu modul de inducere a leziunilor ATS-like la iepure, prin inoculare de streptococ şi asocierea cu o dietă bogată în colesterol. Jones şi Rogers constată în 1948 că „infecţiile cronice au o afinitate electivă pentru ţesuturile vasculare, iar agenţii aterogeni, care acţionează ani de zile, pot produce tulburări ale metabolismului lipidic şi oxidativ din peretele arterial, fiind un important factor în geneza acestor boli sau, poate, acţiunea lor patogenică este determinată de anticorpii specifici circulanţi" (29). Cea mai mare parte a lumii medicale a rămas sceptică în privinţa acestei teorii.

Ulterior, în 1973, un studiu efectuat de Beneditt *et al.* demonstrează că celulele din placa de ATS au origine monoclonală şi concluzionează asupra faptului că transformarea acestora este datorată unui factor viral (4). Această concluzie care a incitat la controverse a retrezit interesul pentru ipoteza infecţioasă din ATS.

Virusurile herpetice şi ateroscleroza. Ca urmare a complexităţii structurale şi patogene a virusurilor herpetice, implicarea lor în etiologia ATS şi implicit a unor BCV rămâne o problemă de actualitate, cu rezolvări prevenţionale sau terapeutice controversate.

Mecanismele implicării virusurilor herpetice în ateroscleroză. Lezarea endoteliului. Virusurile Herpes simplex (VHS) şi citomegalovirus (CMV) sunt capabile să infecteze celulele endoteliale, unde se pot multiplica. Aceasta poate genera distrugerea structurilor endoteliale şi alterări funcţionale, cum sunt cele semnalate în cazul agresării de către VHS1: interacţiune (aderare, activare) crescută cu creşterea polinuclearelor circulante (prin capacitatea lor citotoxică), inducerea formării receptorilor pentru imunoglobulinele G (fragment Fc) şi complement (C3) la nivelul membranei endoteliale, ceea ce favorizează depunerea complexelor imune circulante; reducerea sintezei matricei extracelulare (colagen, fibronectină) de către celulele endoteliale şi perturbarea relaţiilor pe care acestea le stabilesc (ancorare, migrare). Efectele amintite favorizează friabilitatea endoteliului, ceea ce permite interacţiuni între peretele arterial (aderare, penetrare) şi celulele sangvine (trombocite, leucocite). În mod suplimentar, VHS1 şi CMV reduc capacitatea antitrombotică a endoteliului. *Activarea celulelor musculare.* În placa de ATS, celulele musculare sunt activate, acestea prezentând un fenotip cuantificat sub diverse forme: sintetizant, secretor, miodiferenţiat. Această situaţie este similară cu cea remarcată în cazul transformării celulelor canceroase. Astfel, Beneditt (4) consideră ATS ca o proliferare tumorală, deoarece plăcile de scleroză au un caracter monotipic (monoclonal), respectiv ele sunt formate, în majoritate, din celulele care provin din aceeaşi celulă „mamă". S-a stabilit faptul că un factor viral poate fi cauza unei astfel de transformări. *Formarea celulelor spumoase.* Cercetările lui Hajjar au demonstrat că infecţia cu virusul maladiei Marek sau cu VHS1 perturbă în cultură metabolismul lipidic al celulelor musculare arteriale, favorizând acumularea de esteri de colesterol şi decid transformarea lor spumoasă (28). Aceasta este indusă de reducerea activităţii enzimatice (citoplasmice şi lizozomale), care hidrolizează esterii de colesterol (colesterol-ester, hidrolazele neutre şi acide). Se produce concomitent o creştere a sintezei *de novo* a colesterolului şi esterificarea sa, cu diminuarea eliminării colesterolului liber în afara celulei. Infecţia virală este deci capabilă să deregleze sistemul de recontrol care protejează celulele musculare de efectul încărcării în colesterol. Această perturbare este parţial datorată producţiei reduse de prostacicline de către celulele infectate, infiltrarea monocitară şi limfocitară a intimei. Alături de celulele musculare, monocitele macrofage şi limfocitele T se găsesc într-un număr crescut în placa de ATS. La nivelul peretelui arterial, o dată cu scleroza şi dezvoltarea unei reţele bogate de neoformaţie, infiltrarea limfocitară contribuie la manifestarea de tip cronic a reacţiei inflamatorii. Infecţia virală poate fi unul din factorii care întreţin inflamaţia peretelui arterial, care duce, în cele din urmă, la ulceraţie şi tromboză (10). O particularitate mai curioasă a celulelor musculare aterosclerotice este că o parte dintre ele dobândesc competenţă imunitară, respectiv ele exprimă, la nivelul membranei lor, moleculele complexului major de histocompatibilitate sau al sistemului HLA de clasă II (HLA-DR, HLA-DQ). Aceşti receptori au capacitatea de prezentare a antigenelor la limfocitele T auxiliare (helper, CD4) care organizează astfel o reacţie imunitară de apărare de tip celular (11).

Argumente etiologice privind implicarea herpesvirusurilor în ateroscleroză. Argumentele experimentale au fost reconsiderate prin cercetările din anul 1973, efectuate de Catherine Fabricant *et al.*, care au constatat că obstrucţia uretrală la pisică este determinată de un herpesvirus felin care, în culturile de celule urogenitale, are o proprietate mai particulară, respectiv de a provoca acumularea de colesterol. Acest proces este identic cu transformarea spumoasă observată în placa de ATS. Totodată, aceste constatări au fost coroborate cu cele asupra neurofibromatozei din maladia Marek, provocată de un herpesvirus specific care, în anumite condiţii, generează leziuni nervoase, ganglionare, gonadice şi arteriale de tip aterosclerotic (15).

Concluziile decisive au fost obţinute prin experimentele efectuate pe 300 cocoşi (White Leghorn P.) inoculaţi cu virusul Marek, care au prezentat leziuni de ATS, în 50% din cazuri, la nivelul arterelor mari, fapt asemănător citologic cu ateromatoza umană. Ipoteza virală s-a impus tot mai mult, iar în 1987, C. Fabricant afirma că „rezultatele experimentale veterinare vor avea

consecinţe importante asupra înţelegerii etiologiei şi patogeniei ATS la om, deoarece cel puţin 5 virusuri herpetice agresează constant organismul uman". Astfel, vaccinarea antivirus Marek s-a dovedit a avea un efect protector faţă de leziunile de ATS induse la păsări. Totodată, mai recent, Zhon *et al.* au raportat că infecţia cu CMV la şobolan determină o creştere a proliferării stratului neointimal (28).

Sintetizând observaţiile studiilor experimentale, s-a ajuns la concluzia că infecţia poate cauza direct sau indirect modificările caracteristice din ATS: lezarea endoteliului; activarea celulelor musculare netede; formarea celulelor spumoase; infiltrarea monocitară şi limfocitară a intimei.

Studiile actuale subliniază faptul că infecţia potenţează mecanismele de aderare la endoteliu, alături de migrarea leucocitelor la nivelul ţesutului arterial, ceea ce induce modificările acute şi cronice de tip inflamator. Suplimentar aterogenezei, infecţia poate genera disfuncţii endoteliale şi fenomene inflamatorii şi trombotice, ceea ce favorizează instabilitatea plăcii, alterarea şi producerea evenimentelor acute din BCV. Totodată, infecţia poate avea valenţe aterotrombotice şi prin efectele sale sistemice, fiind admis, în prezent, faptul că ATS este consecinţa implicării mecanismelor autoimune.

Argumente clinico-serologice. În general, aceste observaţii sunt efectuate luând în considerare faptul că serologia pozitivă pentru herpesvirusuri este foarte frecventă în populaţia generală, datorită răspândirii mari a acestui agent infecţios. Kristensen *et al.* (23), într-un studiu retrospectiv, au demonstrat că titruri crescute de anticorpi antiVHS-1 se întâlnesc la 39,5% dintre hipertensivii cu complicaţii ATS severe, comparativ cu un procent de 9,4% la subiecţii normali. Adam *et al.*, printr-o investigaţie clinico-serologică retrospectivă, relevă faptul că, la 134 pacienţi operaţi pentru o coronopatie de etiologie ATS, titrurile crescute de anticorpi anti-CMV au fost prezente la 89% dintre bolnavi, iar anti-VSH, la 70%. În paralel, determinarea nivelului IgG anti-CMV şi VHS la 134 martori (fără leziuni de ATS) a evidenţiat că prevalenţa acestora a fost semnificativ mai scăzută, respectiv de 76% (pentru CMV) şi 43% (pentru VHS) (3, 28). *Argumente anatomo-patologice*. Examinarea plăcii de ATS este modalitatea cea mai eficace de a demonstra prezenţa virusului şi de a stabili în mod incontestabil participarea lui ca factor cauzal în producerea leziunilor specifice. Detectarea într-un ţesut a unui virus ADN, cu proprietăţi de latenţă, necesită utilizarea unor tehnici de laborator cu o sensibilitate şi specificitate crescute. Au fost deja publicate studii care abordează problema existenţei agentului patogen la nivelul plăcii de ATS într-un mod obiectiv, prin evidenţierea produşilor sintetizaţi sub influenţa virusului (ARNm), a proteinelor specifice sau prin detectarea directă a genomului viral (hibridare *in situ*, dot blot şi amplificare-PCR). Detectarea moleculară în peretele arterial normal şi în cel cu leziuni de ATS relevă diferenţe semnificative. Iniţial, Hendrix *et al.* (20), prin metodele de hibridare *in situ* asupra prelevatelor chirurgicale sau de autopsie efectuate la persoane cu serologie pozitivă pentru CMV, au detectat genomul viral în 73% dintre fragmentele arteriale normale şi 45% dintre cele aterosclerotice.

Ulterior, tehnicile de detectare a genomului şi prin amplificare cu PCR au subliniat diferenţa semnificativă dintre arterele sănătoase (53% citomegalovirus prezent), spre deosebire de placa de ATS (90% virus prezent). Materialul genetic detectat relevă că citomegalovirusul există în peretele arterial într-o formă latentă şi complet conservat (Tabelul VIII).

Infecţia cu Helicobacter pylori şi bolile cardiovasculare. O dată cu descoperirea, în 1982, a existenţei unei patologii specifice determinate de *Helicobacter pylori*, au fost efectuate numeroase studii epidemiologice asupra implicării cauzale a acestei bacterii, inclusiv în patologia cardiovasculară. În 1994, Mendall *et al.* (26) au fost primii care au raportat existenţa unei asocieri dintre infecţia cu *H. pylori* şi boala coronariană, având ca argumente rezultatele unui studiu caz-martor.

Infecţia cu *H. pylori* este considerată, în prezent, cea mai frecventă infecţie bacteriană cronică. Prevalenţa sa este crescută în ţările dezvoltate, unde 50% dintre copiii de până la 10 ani sunt deja infectaţi, fiind prezentă în 80-90% din populaţia adultă. În SUA şi Canada, prevalenţa medie a *H. pylori* în populaţia generală este de 30-40% şi mult mai ridicată la persoanele cu ulcer duodenal (90%) sau gastric (80%) (9, 24). În ţările industrializate, frecvenţa acestei infecţii creşte progresiv cu vârsta, fenomen atribuit unui efect de cohortă. Condiţiile socioeconomice, originea etnică şi particularităţile modului de viaţă din timpul copilăriei sunt implicate în transmiterea infecţiei.

În Europa sunt recunoscute tendinţe epidemiologice semnalate în ţările din grupa I, unde majoritatea persoanelor sunt infectate încă din copilărie; grupa a II-a, în care infecţia este mai puţin frecventă în copilărie, dar ea creşte progresiv cu vârsta; grupa a III-a a ţărilor intermediare celorlalte două categorii, cu o curbă a prevalenţei care înregistrează o netă descreştere la tinerii adulţi (13). Se remarcă totodată un gradient nord-sud foarte evident, care corespunde unui nivel socioeconomic sau dezvoltării diferite a acestor zone. În nordul Europei, infecţia cu *H. Pylori* afectează doar o mică parte din populaţie (5% la <3 ani, 12-52% la 30-85 ani), fapt constatat ca o tendinţă actuală cu evoluţie lentă şi în ţările din sud (Italia – 60%, Spania – 31-63%, Franţa – 25%). În Europa de Est, nivelul de prevalenţă a scăzut treptat, ajungând foarte apropiat de cel al ţărilor dezvoltate. Acest fapt este în prezent în Ungaria şi Republica Cehă, unde prevalenţa este de 40-50%, comparativ cu restul ţărilor din zonă, unde se menţine la 70-80% (37). În ţările din Africa (Tunisia, Algeria, Egipt), unde studiile epidemiologice sunt puţin numeroase, infecţia este precoce, fiind de 18% în primele 8 luni după naştere, ceea ce este contrar aspectelor semnalate în Europa şi America de Nord (zonele dezvoltate economico-social). La adulţi, rezultatele au fost asemănătoare cu cele înregistrate în alte teritorii, fiind de aproximativ 70-79% (17).

Tabelul VIII
Evidenţierea virusurilor herpetice în placa de aterom uman. Rezumatul a cinci studii (după L. Capron – 11)

Referinţe bibliografice	Artera[A]	Virusuri[B]	Tehnica[C]	Rezultate (+/Total)[D]	
				Ţesut sănătos	Ateroscleroză
Beneditt *et al.*	Ao*	HSV CMV EBV MDV	ARNm	10/? 0/? 0/? 0/?	1/? 0/? 0/? 0/?
Melnick *et al.*	Ao/Car*	HSV CMV HSV CMV	Prot 0 Hyb	72 (0%) 11/21 (52%) 0/13 7/13	0/31 (0%) 9/31 (29%) 0/3 0/3
Yamashiroya *et al.*	Cor# Ao#	HSV CMV EBV HSV CMV EBV	Prot+Hyb Prot+Hyb	1 /2 0/2 0/2 3/7 1/7 0/7	2/2 0/2 0/2 1/5 1/5 0/5
Hendrix *et al.*	Ao*#	CMV	Blot Hyb	9/31 (29%) 22/30 (73%)	7/22 (32%) 10/22 (45%)
Hendrix *et al.*	Ao/Few*	CMV	Blot Hyb PCR infirmă/ confirmă etiologia virală	7/33 (21%) 19/33 (58%) 18/34 (53%)	11/44 (25%) 19/41 (44%) 27/30 (90%)

A: A0 = aortă; CAR = carotidă; Cor = coronariană; Fem= femurală; *prelevat chirurgical; # autopsie; B: HSV = Herpes simplex virus 1, 2;CMV = citomegalovirus; EBVC = Epstein-Barr virus; MDV = virusul maladiei Marek; C: ARNm = cercetarea acidului ribonucleic mesager; prot = proteinele exprimate de virus; Hyb hibridare *in situ*; PCR = Polymerase Chain Reaction.

Tabelul IX
Studii de evaluare a forţei de asociere dintre infecţia cu *H. pylori* şi bolile cardiovasculare (după N. Broutet – 8)

Nr. studiu	OR	Interval de încredere	χ^2	p
1	0,63	0,32-1,25	...	...
3	0,41	0,87-2,30	6,89	<0,05
6	2,12	1,56-2,88	15,98	<0,01
3	1,54	1,07-2,21	5,94	0,05
3	2,12	1,42-3,17	13,46	<0,01
5	1,37	1,13-1,67	6,89	0,15
3	1,55	1,19-2,00	5,57	0,07

Rolul cauzal al H. pylori în bolile cardiovasculare. Analiza criteriilor lui Hill pentru determinarea asocierii cauzale dintre *H. pylori* şi bolile infecţioase, începută nu cu mulţi ani în urmă, a dus la stabilirea unor concluzii certe, dar şi a numeroase observaţii rămase încă controversate. *Forţa* (*puterea şi fiabilitatea*) *asocierii.* O metaanaliză care a cuprins rezultatele unor studii efectuate între 1992 şi 1998 a subliniat faptul că pacienţii diagnosticaţi cu o boală cardiovasculară au fost, totodată, confirmaţi ca infectaţi cu *H. pylori*, acest fapt fiind dovedit statistic printr-un *odd ratio* global de 1,55, cu un interval de încredere de 95%, de la 1,38 la 74 (8). Aceste studii au demonstrat că şi în situaţia unei asocieri de slabă intensitate semnificaţia a fost prezentă (Tabelul IX).

Alte cercetări efectuate de Falsone *et al.* (16), realizate în Carolina de Nord pe o cohortă de 15.792 persoane, au concluzionat că infecţia cu *H. pylori* nu deţine un rol important în BCV. Strachanet *et al.* (37), prin dozarea IgG anti-*H. pylori* la 1.796 bărbaţi din Caerphilly, au depistat existenţa a 70% de pozitivi. Totuşi, prevalenţa accidentelor acute coronariene a fost asemănătoare în grupul celor infectaţi şi, respectiv, indemni la infecţia cu *H. pylori* – OR=1,1; IC_{95} (0,87-1,40), cu excepţia indicatorului de mortalitate – OR=1,54; IC_{95} (1,03-2,30). Concluzia studiului a subliniat că *H. pylori* nu are rolul unui factor de risc important în BCV, dar asocierea pusă în evidenţă cu mortalitatea trebuie aprofundată. *Relaţia temporală.* Studiile de cohortă sau cele caz-martor inserate în cele de cohortă prospective au demonstrat că infecţia este prezentă anterior manifestărilor cardiovasculare. Studiile lui Whincup (39), Aromaa (2), Falsom (16), Strachan (37) *et al.* au urmărit demonstrarea acestei relaţii evidenţiate numai în cercetările lui Whincup (39). *Relaţia doză efect.* Studiile referitoare la relaţia de cauzalitate dintre *H. pylori* şi boala coronariană definesc infecţia calitativ (da/nu) şi mai puţin cantitativ, din pricina dificultăţilor tehnice. Se

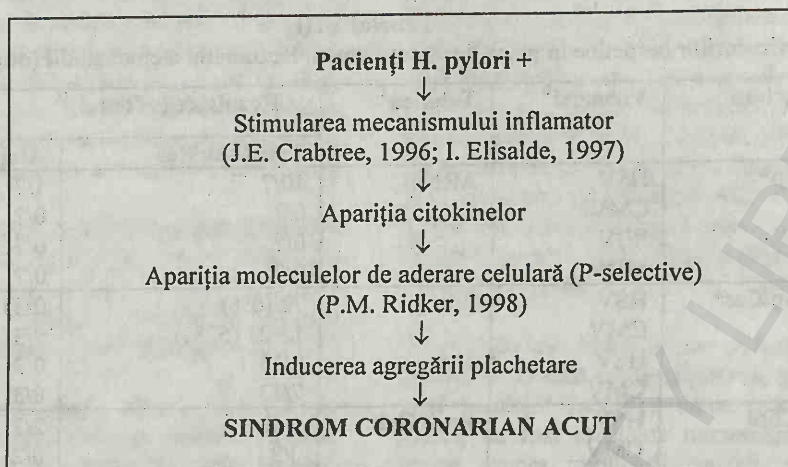


Fig. 1. *Studii de evaluare a mecanismelor de implicare a infecţiei cu H. pylori în producerea bolilor coronariene (după N. Broutel – 8).*

consideră că, din acest punct de vedere, incertitudinile care există sunt consecinţa lipsei de precizie în definirea cantitativă a agentului patogen în relaţia sa cu boala coronariană. *Plauzibilitatea biologică*. În BCV este important să se facă o diferenţiere între aspectele de cronicitate ale bolii şi cele acute exprimate de formarea plăcii de aterom, respectiv de destabilizare a acesteia şi inducere a formării de trombuşi care pot obstrua coronarele.

În prezent este încă dificil de stabilit cu precizie în ce moment intervine *H. pylori* ca factor de risc şi care este contribuţia sa în iniţierea sau agravarea leziunilor în cele două etape evolutive. Cel mai probabil, intervenţia infecţiei se limitează în momentul formării trombusului, spre deosebire de faza cronică de constituire a plăcii de aterom. Numeroase studii au analizat intervenţia mecanismului inflamator (fibrinogen, leucocite, acid sialic, proteina reactivă); intervenţia mediatorilor prin mecanism molecular de aderare celulară; mecanismul de alterare a coagulării; mecanismul autoimun (reacţie încrucişată între *H. pylori* cu rol de antigen şi o proteină endogenă umană „heat-shock proprotein") (Fig. 1); mecanismul metalic cu intervenţia homocisteinei ca un co-factor.

Infecţia cu Chamydia pneumoniae şi bolile cardiovasculare. *Chlamydia pneumoniae* este o bacterie Gram pozitiv, caracterizată prin parazitism intracelular şi formată din două componente cu proprietăţi biologice diferite (componentă infecţioasă/componentă vegetativă neinfecţioasă).

Infecţia cu *C. pneumoniae* este frecventă, rata pozitivităţii la adult fiind de 50% iar la populaţia vârstnică, de 80%. Rolul infecţiei în producerea leziunilor ateromatoase a fost intuit de mai mulţi ani. *C. pneumoniae* a fost identificată frecvent în structura plăcii de ateroscleroză şi mai rar în arterele aparent normale. Pentru demonstrarea relaţiei de cauzalitate au fost utilizate modele animale, între care şoareci cu deficienţă în apolipoproteina E. Din 1988, au fost efectuate studii clinice, care au ajuns la concluzia că boala cardiacă produsă de *Chlamydia* este provocată printr-un mimetism antigenic al unei proteine specifice a muşchiului cardiac. Dacă la nivel pulmonar infecţia declanşează o reacţie imunitară locală, urmată de o activare a limfocitelor T şi B, autoreactive, efectul acesteia la nivel cardiac este de producere a unei boli autoimune. Primul studiu caz-martor întreprins în acest scop şi inserat într-un studiu de cohortă (Helsinki Heart Study) a fost neconcludent în argumentarea relaţiei cauză-efect (22). Ulterior, un alt studiu finlandez (14) a subliniat faptul că 79% dintre cazurile cu ATS prezentau o serologie pozitivă pentru *Chlamydia*. Forţa asocierii între agentul patogen şi leziunile degenerative din ATS a fost demonstrată prin cercetarea valorii riscului la diverse titruri ale anticorpilor anti-*Chlamydia*, comparativ la bolnavii cu ATS şi martori. Într-un studiu analitic efectuat de Nieto *et al.*, titrurile anticorpilor IgG anti-*Chlamydia* de >1:64 au fost înregistrate la 65% dintre bolnavii cu ATS, comparativ cu 55% la martori ($p<0,01$) (30). Analiza multivariabilă a permis disocierea riscului real de cel cauzat de hazard, ca urmare a acţiunii altor factori (vârstă, tabagism, nivel educaţional, hipercolesterolemie, hipertensiune arterială etc.) (Tabelul X).

Mai recent, descifrarea genomului de *C. pneumoniae* printr-un proiect coordonat de două echipe (U.S. University, Berkeley California şi Japanese Yamaguchi University School of Medicine) a avut o contribuţie importantă la elucidarea patogeniei infecţiei, demonstrând necesitatea prevenirii sau limitării fenomenelor prin utilizarea antibioticelor şi/sau a preparatelor vaccinale (31). Studiile din ultimii ani au întărit această atitudine, asocierea fiind dovedită ca certă prin depăşirea probei terapeutice (MARBLE: Might Azithromycin Reduce Baypass List Events; WIZARD: Weckly Atherosclerotic Related Disorders; ACES: Azithromycin Coronary Events Study; STAMINA: Sout Thames Antibiotics in Myocardial Infarction with Chlamydia; ROXIS: Roxithomycine) (36).

Argumentele şi contraargumentele aduse ipotezei etiologiei infecţioase în ATS şi unele BCV rămân ca punct de plecare pentru cercetările ulterioare. Prevalenţa mare în populaţie a celor trei agenţi patogeni presupuşi a fi implicaţi în etiopatologia BCV (Citomegalovirus: 70-100%, *H. pylori* 30-90%, *Ch. pneumoniae* 50-70%) obligă la prudenţă în confirmarea acestei boli. Se consideră însă că această cale, o dată deschisă, poate induce o adevărată „revoluţie" în terapia ATS cu antibiotice şi antivirale, cât şi prevenţia BCV prin vaccinuri (11).

Tabelul X
Studii de seroprevalență pentru evaluarea puterii de asociere dintre infecția cu *Chlamydia pneumoniae* și bolile cardiovasculare
(după F.J. Nieto – 30)

Anticorpi Titruri	Pacienți *C. pneumoniae* +		martori		OR	
	Nr.	%	Nr.	%	Corectat*	IC_{95} %
<1:8	56	33	62	52	1,0	...
>1:8	115	67	58	48	2,6	1,4-4,8
1:8	16	9	7	6	2,5	0,8-7,6
1:16	29	17	15	13	2,5	1,0-6,2
1:32	31	15	15	13	3,4	1,4-8,1
1:64	26	15	14	12	2,1	0,8-5,8
>1:128	13	8	7	6	2,1	0,5-7,8

*OR corectat după sex, vârstă, calendarul prelevărilor

Criterii de ajustare a riscului	Pacienți cu IgG pentru *C. pneumoniae* 1:8-1:32		>1:64	
	RÎ*	IC_{95} %	RÎ*	IC_{95} %
După factorii demografici	1,2	0,7-2,1	1,6	1,0-2,5
După factorii demografici și alți FR	1,1	0,6-2,3	1,2	0,7-2,1

*Riscul datorat întâmplării

Bibliografie

1. APPIT: Endocardites infectieuses. În: *APPIT*; E. Pilly (coord.), Montmorency, 2M2 Ed., 1997, 223-230.
2. Aromaa A., Knekt P., Reunanen A. *et al.*: *Helicobacter* infection and the risk of myocardial infection; *Gut*, 1996, 39, S2:A91.
3. Azoicăi D., Ivan A., Perjoiu M., Iancu L., Bosnea D.: Cytomegalovirus în etiologia bolilor cardiovasculare. Observații seroepidemiologice; *Rev. Rom. Cardiol.*, 1999, 9, 1, 44-47.
4. Beneditt E.P.: Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaque; *Am. J. Pathol.*, 1977, 86, 693-702.
5. Bocşan I.S.: *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*; Ed. Medicală, Univ. „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 1999.
6. Birnie D.H., Holmet E.R., McKay I.C. *et al.*: Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of *H. pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk; *Eur. Heart. J.*, 1998, 19, 387-394.
7. Braunwald E.: Shattuck lecture – Cardiovascular medicine at the turn of the milenium: triumphs concerns, and opportunities; *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 1360-1369.
8. Broutet N., Pellicano R.: *Helicobacter pylori* et patologies cardiovasculaires; *Lettre Infect.*, 1999, 14, S1, 3, 32-37.
9. Broutet N.: Prévalence actuelle de l'infection à *H. pylori* et tendances évolutives en Europe; *Lettre Infect.*, 2000, 15, 3, 28-29.
10. Capron L., Bruneval P.: Participation des plaquettes à la progression de l'athérosclérose; *Rev. Prat.*, 1989, 39, 2207-2214.
11. Capron L.: Virus et athérosclerose; *Rev. Prat.*, 1990, 40, 24, 2227-2233.
12. Danesh J., Collins R., Peto R.: Chronic infections and coronary heart disease: is there a link?; *Lancet*, 1997, 350, 430-436.
13. Danesh J., Peto R.: Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies; *BMJ*, 1998, 316, 1130-1132.
14. Deneze L.: Pathologie des *Chlamydiae*; *Eurobiologiste*, 2000, 34, 246, 113-117.
15. Fabricant C.G., Hajjar D.P., Minick C.R.: Herpesvirus infection enhances cholesterol and cholesteryl ester accumulation in cultured arterial smooth muscle cells; *Am. J. Pathol.*, 1981, 105, 176-184.
16. Falsom A.R., Nieto J.F., Sorlie P. *et al.*: *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence; *Circulation*, 1998, 98, 845-850.
17. Fendri C.: Prévalence actuelle de l'infection à *H.pylori* et tendances évolutives dans les pays du Maghreb; *Lettre Infect.*, 2000, 15, 3, 24-27.
18. Grattan M.T., Moreno-Caleral C.E., Starnes V.A. *et al.*: *Cytomegalovirus* infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis; *JAMA*, 1989, 261, 3561-3566.
19. Gregoratos G.: Infective endocarditis. În: *Cardiology*; K. Chartterjee, J. Karliner, E. Rapaport (coord.); J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1991, vol. II, 973-990.
20. Hendrix M.G.R., Salimas M.M.M., Vauboven C.P.A. *et al.*: High prevalence of latenly present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering frome grade III atherosclerosis; *Am. J. Pathol.*, 1990, 136, 23-28.
21. Hennekeus C.H.: Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risk factors; *Circulation*, 1998, 97, 1095-1102.
22. Jantos Ch. A., Nesseler A., Waas W.: Low prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in atherectomy specimens from patients with coronary heart disease; *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 28, 988-992.

23. Kristensen B.O., Andersen P.L., Vestergaard B.F.: Herpesvirus antibodies and complications in essential hypertension; *Acta Med. Scand.*, 1982, 212, 375-381.
24. Lahaie R.G., Lahaie M.A., Boivin M. *et al.*: La prévalence de l'infection à *H. pylori*: tendances évolutives en Amérique du Nord; *Lettre Infect.*, 2000, 15, 3, 18-22.
25. March F.: L'athérosclérose: une maladie inflammatoire; *Med. Hyg.*, 2000, 58, 617-623.
26. Mendall M., Goggain M., Molineaux N. *et al.*: Relation of *H. pylori* infection and coronary heart disease; *Br. Heart. J.*, 1994, 71, 437-439.
27. Mettila K.J., Valtoneu V.V., Niemineu M.S. *et al.*: Role of infection a risk factor for atherosclerosis, myocardial infection and stroke; *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26, 719-734.
28. Mihalache D., Azoicăi D.: Herpesvirusuri în etiologia unor boli considerate neinfecţioase. În: *Herpesvirusuri*; Ed. Cantes, Iaşi, 2000, 246-265.
29. Nieto F.J.: Infections and atherosclerosis: new clues from and old hypothesis?; *Am. J. Epidemiol.*, 1998, 148, 14, 937-948.
30. Nieto F.J., Falsom A.R., Sorlie P.D. *et al.*: *Chlamydia pneumoniae* infection and incident coronary heart disease; *Am. J. Epidemiol.*, 1999, 1560, 2, 149-156.
31. Ouchi K.: *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis; *Japan J. Infect. Dis.*, 1999, 52, 223-227.
32. Péchère J.C., Afandari S.: Toutes les maladies sont-elles infectieuses?; *Lettre Infect.*, 1998, 13, 8, 371-374.
33. Popescu G.: Endocardite. În: *Boli infecţioase. Curs universitar*; sub red.: M. Chiotan, Ed. Shik, 1998, 282-299.
34. Ridker P.M.: Inflammation, infection and cardiovascular risk. How good is the clinical evidence?; *Circulation*, 1998, 97, 1671-1674.
35. Russell R.: Atherosclerosis-an inflamatory disease; *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 2, 115-123.
36. Steg P.G.: L'hypothèse infectieuse des accidents coronaires; *Conc. Méd.*, 1998, 120, 42, 3050-3053.
37. Stracham D.P., Mendall A., Carrington D. *et al.*: Relation of *Helicobacter pylori* infection to 13-year mortality and incident ischemic heart disease in the Caerphilly prospective heart study; *Circulation, 1998, 98, 1286-1290.*
38. Voiculescu M.Gh.: Endocardite infecţioase. În: *Boli infecţioase*, Ed. Medicală, Bucureşti, *1989*, vol.I, 346-361.
39. Whincup P.H., Mendall M.A., Perry I.J. *et al.*: Prospective relations between *H. pylori* infection, coronary heart disease and stroke in middle aged men; *Heart.*, 1996, 75, 568-572.

Boala Alzheimer

Constantin Ciufecu

Date generale

Creşterea continuă a speranţei de viaţă şi, concomitent, a numărului vârstnicilor în societatea umană contemporană plasează pe prim-plan demenţa, ca o problemă majoră de sănătate publică şi cauză a unei invalidităţi care apare, mai ales, în rândul persoanelor în vârstă de peste 65 ani. Demenţa este considerată un sindrom care întruneşte multe stări, printre care boala Alzheimer este, de departe, cea mai bine reprezentată (18), fiind considerată o formă comună de dezordine neuro-degenerativă, corelată cu vârsta.

Istoria sindromului demenţei senile începe cu perioada Antichităţii greco-romane, o dată cu apariţia conceptului de senilitate (Pitagora şi Hipocrat) şi este semnalată în primul tratat de neurologie (1549), Jaso de Pratis, *De cerebri morbis* în capitolul grăitor de la sine, „De memoriae detrimento”.

În secolele care au urmat, s-a recunoscut deteriorarea intelectuală şi s-au clasificat bolile psihice, între care şi demenţa senilă. La începutul secolului XX, se făcea deja diferenţa (Otto Brinswanger şi Alois Alzheimer), clinic şi anatomopatologic (leziunile cerebrale aterosclerotice), între demenţa aterosclerotică (vasculară), inclusă în demenţa senilă, şi paralizia (pareza) generală, progresivă, neurosifilitică. Deşi demenţa vasculară este cea mai frecventă cauză de demenţă după boala Alzheimer, delimitarea între cele două entităţi este motiv de controversă până azi.

Procesul epidemiologic

Diagnosticul corect al bolii Alzheimer este dificil de realizat, existând mari variaţii în funcţie de unitatea medicală în care se stabileşte diagnosticul şi de cunoştinţele noastre, încă insuficiente, referitoare la patogeneză, markerii biologici, caracteristicile clinice, morfologice şi patognomonice. Diagnosticul clinic al bolii se bazează, în marea parte a investigaţiilor, pe criteriile care definesc demenţa progresivă degenerativă, din manualul DSM III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ediţia a III-a) şi din manualul DSM III R (revizuit), care redă criteriile diagnostice ale demenţei progresive senile de tip Alzheimer. La acestea se adaugă criteriile de diagnostic (posibile şi probabile) stabilite de NINCDS-ADRDA (National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association). Diagnosticul bazat pe criteriile de mai sus rămâne însă unul de excludere a altor cauze specifice de demenţă. Există diferenţe între seturile de criterii incluse în DSM III-DSM III R şi NINCAS-ADRDA, de exemplu, excluderea diagnosticului de boală Alzheimer ori de câte ori deficitul intelectual nu afectează viaţa de toate zilele, deşi deteriorarea vieţii zilnice constituie un

simptom de diagnostic după NINCAS-ADRDA. Nici criteriile neuropatologice actuale de confirmare a diagnosticului nu sunt unanim acceptate. Astfel, Tierney (18), în funcţie de criteriile neuropatologice utilizate în diagnosticul clinic de boală Alzheimer probabilă al unor subiecţi, găseşte, după confirmarea anatomopatologică, procente de corespondenţă care variază între 64 şi 84%.

Alte investigaţii susţin diagnosticul clinic probabil, confirmat prin autopsie după criteriile NINCAS-ADRDA, în 85-100% din cazuri, cu procentaje mai mici însă sub vârsta de 65 ani. Important în diagnosticul clinic este spectrul de gravitate al bolii (18), boala evoluând continuu, cu declin gradual, pe măsura înaintării în vârstă; dacă extremele distribuţiei sunt uşor de recunoscut, diagnosticul în cazurile cu simptomatologie benignă va rămâne nesigur până când vom avea la dispoziţie markerii obiectivi necesari. Diagnosticul bolii Alzheimer este unul de excludere a altor cauze de demenţă, dificultatea cea mai mare revenind diagnosticului diferenţial cu demenţa vasculară, deoarece: nu există consens unanim referitor la întrebarea cum şi când boala vasculară şi infarctele cerebrale determină demenţa; caracteristicile demenţei vasculare pot fi calitativ asemănătoare cu cele ale bolii Alzheimer; conceptul de demenţă vasculară este confuz, presupunând mecanisme vasculare diferite (ateroscleroza, angiopatia amiloidă, fluxul circulaţiei cerebrale) care pot contribui la deteriorarea cognitivă; boala Alzheimer are şi ea o componentă vasculară, iar în cazurile mixte nu se poate deosebi ce şi cât se datorează bolii Alzheimer sau aterosclerozei. Dificultăţile în a stabili cadrul nosologic al bolii explică, probabil, şi de ce în Europa şi America de Nord doi din trei pacienţi sunt diagnosticaţi cu această maladie şi numai unul din trei în Japonia. Evidenţierea bolii Alzheimer este precedată de o fază lungă, preclinică, în care deficitul de memorie este prezent şi stabil până în momentul diagnosticului (2, 4). După studiul prospectiv de 22 ani (cohorta Framingham), boala Alzheimer asociază dificultăţi de memorizare, de amintire, de învăţare a unor noţiuni noi, de a raţiona abstract cu dificultăţile de a memora informaţii noi – toate acestea sunt cele mai sigure elemente de prezicere (9). Diagnosticul *ante mortem* în centre specializate (anamneză, consult neurologic, psihiatric, examen de laborator, evaluare psihică, teste cognitive, tomografie, rezonanţa magnetică a creierului) este confirmat *post mortem*, în 80-90% din cazuri; rămâne costisitor şi dificil în absenţa unui test ideal capabil să măsoare substanţa în urină, sânge sau LCR (13-15).

Prevalenţa. Diferenţele de procentaj dintre studii ar putea fi cauzate de lipsa standardizării metodologiei folosite; în Europa au fost efectuate, după 1980, 6 studii ce au utilizat aceleaşi criterii care să permită comparaţiile şi să fie considerate valide. Unul din cele 6 studii a investigat prevalenţa în rândul femeilor. Rezultatele au fost similare: 0,4; 3,6 şi 11,2% la femei, la grupurile 60-69; 70-79, 80-89 ani, iar la bărbaţi, la aceleaşi grupuri, de 0,3; 2,5 şi 10%. În SUA, aproximativ 6-8% dintre toate persoanele peste 65 ani prezintă boala Alzheimer, prevalenţa fiind în creştere (17, 20). Într-un studiu în SUA, boala Alzheimer este situată pe locul 4 între cazurile de deces, după bolile cardiovasculare, cancer şi hemoragiile cerebrale. Peste 65 ani, 8-10% din populaţie prezintă această boală progresivă, degenerativă, procentul crescând la 42,2%, peste vârsta de 85 de ani. În Japonia, este raportată o prevalenţă mai mare în rândul femeilor decât al bărbaţilor. Şi în cazul datelor de prevalenţă se subliniază dificultăţile de comparaţie, deoarece: procedeele de testare au fost diferite; instrumentele (*screening*) au prezentat sensibilităţi diferite, investigaţiile de laborator şi de neuroimagistică fiind utilizate doar în unele cazuri; au existat diferenţe în interpretarea criteriilor, iar persoanele instituţionalizate au fost excluse, ceea ce duce la scăderea ratei prevalenţei.

Incidenţa. Compararea datelor de incidenţă prezintă un interes etiologic, nefiind influenţate de durata supravieţuirii. Studiile sunt însă reduse ca număr. Rezultatele a 6 studii (4 în SUA şi 2 în Europa), cu eşantioane de 656 până la 22.976 persoane, desfăşurate pe intervale diferite de timp (5-10 ani), au subliniat creşterea incidenţei cu vârsta: în SUA, 47%; 66% şi 80% la grupurile 60-69; 70-79, şi peste 80 ani; în Franţa şi Anglia, 14% între 65 şi 74 ani şi 80% peste 80 ani. În Germania (3), incidenţa anuală este apreciată la 900.000 persoane ce suferă de boli demenţiale, dintre care 650.000 cu boala Alzheimer. Se înregistrează aproximativ 200.000 cazuri anual, dintre care 120.000 noi; 70% aparţin femeilor, care au însă şi o speranţă de viaţă mai mare; 3% din cazuri apar sub 65 ani şi 60% peste 80 ani. Rezultatele şi, mai ales, limitele metodologice (greu de specificat debutul; durate diferite de observaţie etc.) nu permit concluzii privind eventuale diferenţe între populaţiile studiate.

Factorii de risc. Comparativ cu frecvenţa mare cu care se înregistrează boala, studiile care s-au referit la cauzele acesteia se dovedesc insuficiente. Factorii familiali, genetici, par să aibă un rol important în etiologia bolii. Vârsta şi prezenţa bolii în familie reprezintă, în mod cert, factori de risc. Unele studii genetice sugerează că toate cazurile ar fi moştenite (moştenire dominant autosomală), pe când altele implică, pe lângă factorii genetici, şi pe cei ambientali. Agregarea familială a cazurilor pare să se coreleze atât cu un debut timpuriu, cât şi cu cel tardiv, rudele pacientului prezentând şi ele un risc mai mare. Recent s-a comparat agregarea familială şi riscul pe întreaga durată a vieţii, la vârsta de 90 ani, printre rudele de gradul întâi ale pacienţilor (albi, negri, hispanici). Riscul la vârsta de 90 ani a fost de 25,9% (rudele pacienţilor) şi 19,1% la martori. Agregarea familială a fost mai mare printre membrii de familie ai bolnavilor decât printre martori, în cazul tuturor celor trei grupuri etnice. Studiile de genetică moleculară, în familiile afectate, au identificat 3 gene asociate cu un debut timpuriu (Presenilin 1-PS1; Presenilin 2-PS2 şi proteina precursoare a beta-amiloidului – beta APP), o a 4-a (apolipoproteina E), asociată cu debutul tardiv, şi o a 5-a genă (susceptibilitate potenţială), localizată pe cromosomul 12. Genele PSl-PS2 şi beta APP au o influenţă biochimică comună care se referă la turburări de procesare a proteinei beta APP (25, 26, 29).

Sindromul Down. Atât în demenţa de tip Alzheimer, cât şi în sindromul Down, se întâlnesc acelaşi tip de modificări neuropatologice, ceea ce permite considerarea sindromului Down ca un factor de risc pentru boala Alzheimer. Legătura genetică este subliniată şi de asocierea familială a celor două maladii, cu un risc mai

mare în cazul rudelor de gradul întâi, deşi sunt semnalări după care agregarea familială a sindromului Down şi a bolii Alzheimer a fost înregistrată şi în absenţa cazurilor de demenţă la rudele de gradul întâi.

Boala Parkinson. Cele două maladii prezintă mai multe caracteristici neuropatologice comune. Corpusculii Lewy, prezenţi frecvent în Parkinson, apar la fel şi în cazurile de boală Alzheimer, ceea ce a sugerat ipoteza unei etiologii comune. Au fost raportate mai multe cazuri de boală Alzheimer printre rudele de gradul întâi ale cazurilor de boală Parkinson decât printre martori, ceea ce pledează pentru existenţa unei patogeneze comune, probabil determinată genetic (27, 28).

Vârsta părinţilor la naşterea bolnavului. Rezultatele diferitelor studii sunt contradictorii, asociindu-se boala când cu vârstele tinere ale taţilor, când cu vârstele mai înaintate ale mamelor la naştere (2).

Traumatismele craniene. Traumatismele craniene repetate ale boxerilor, asociate cu „demenţa pugilistică", induc aceleaşi leziuni ale neurofibrilelor ca şi cele prezente în cazurile de Alzheimer, ceea ce a sugerat un eventual rol al traumatismelor craniene în patogenia bolii Alzheimer, subliniat şi de faptul că s-au identificat traumatisme craniene cu pierderi de conştiinţă în antecedentele bolnavilor de Alzheimer.

Asocieri cu alte boli. Au fost semnalate asocieri rare ale bolii Alzheimer cu hipotiroidismul, dat fiind rolul hormonului tiroidian direct sau indirect asupra sistemului nervos sau cu episoade de depresii în antecedente.

Funcţiile. În boala Alzheimer s-a semnalat reducerea receptorilor pentru nicotină (deci fumatul creşte densitatea acestora), în condiţiile în care nicotinei i se recunoaşte un rol în ameliorarea atenţiei şi în prelucrarea informaţiei la bolnavii de Alzheimer. Nicotina compensează astfel pierderea receptorilor nicotinici la nivelul creierului, încetinind evoluţia progresivă a bolii. Afirmaţia este verificată şi de cunoaşterea efectului protector al fumatului în boala Parkinson. Rezultatele studiilor epidemiologice sunt însă echivoce, necesitând a fi continuate.

Aluminiul. Prezenţa aluminiului în apa potabilă, în miezul plăcilor senile şi în neuroni a atras atenţia asupra unui eventual factor de risc, deşi nu s-a stabilit ferm dacă existenţa acestuia în neurofibilele neuronilor este cauză, consecinţă sau epifenomen al bolii Alzheimer. De asemenea, nu s-au pus în evidenţă asociaţii cu utilizarea antiacidelor care conţin aluminiu, cu antitranspirantele pe bază de aluminiu etc., rezultatele nesemnificative ale studiilor epidemiologice fiind grevate de erori metodologice.

Nivelul educaţiei a fost corelat cu declinul funcţiei cognitive în demenţă, în multe studii, începând cu 1989. Interpretarea acestor rezultate este grevată de dificultăţile de a evalua erorile sistematice. Se acceptă că educaţia este corelată cu boala Alzheimer, deoarece: rezervele cognitive şi neuronale sunt mai mari la subiecţii cu nivel foarte ridicat al educaţiei, pierderea neuronilor datorită bolii Alzheimer, până la atingerea deficitului care permite diagnosticul, fiind compensată (mascată) de nivelul educaţiei; antrenamentul intelectual, cognitiv, intensiv constituie un stimul care lipseşte celor cu nivel educativ redus; nivelul educaţional corelează cu statusul socioeconomic, stil de viaţă, expuneri profesionale. Lucrări recente (16, 19) subliniază absenţa diferenţelor statistic semnificative între pacienţii cu Alzheimer şi martorii fără afecţiuni neuro-degenerative în ceea ce priveşte nivelul educaţional socioeconomic, venituri, profesie.

Riscul ocupaţional, care include agenţi fizici şi chimici, solvenţi, plumb, mercur, aluminiu, organofosforice, azbest, diverşi silicaţi, câmpuri electromagnetice etc., nu a dovedit semnificaţie statistică (8, 14). Interacţiunea dintre factorii de risc ambientali şi cei genetici este departe de a fi cunoscută în suficientă măsură. Se admite însă că aceşti factori pot creşte riscul de Alzheimer independent, un factor genetic putând exacerba influenţa unui factor ambiental şi invers.

Stresul oxidativ. Natura eterogenă a bolii Alzheimer şi vârsta, principalul factor de risc, ar putea fi explicată prin acţiunea radicalilor liberi, faţă de care neuronii sunt foarte sensibili. Leziunile de la nivelul creierului sunt asociate cu acţiunea radicalilor liberi (deteriorări ale ADN-ului, oxidarea proteinelor, peroxidarea lipidelor, glicosilarea produşilor finali) şi prezenţa metalelor (zinc, fier, aramă, aluminiu) care au activitate catalitică, necesară producerii de radicali liberi. În plus, beta-amiloidul se agregă şi produce mai mulţi radicali liberi, toxicitatea lui fiind eliminată de alţi radicali liberi. Substanţele antioxidante au efect protector (vitamina E, extractul de *Ginkgo biloba*), ca şi medicaţia antiinflamatorie, estrogenii, agenţii chelatori ai fierului (15) şi, nu în ultimul rând, nutriţia adecvată, care previne şi pierderea accentuată a greutăţii (13).

Supravieţuirea în boala Alzheimer este, în medie, de 5-8 ani, evoluţia acesteia către exitus neputând fi influenţată în absenţa unui tratament specific, fiind mai lungă la femei decât la bărbaţi. Prognoza este mai rezervată dacă debutul a avut loc sub 65 ani. Cea mai frecventă cauză de deces este reprezentată de afecţiunile respiratorii (bronhopneumonia). Numărul mare şi în creştere (1) al bolnavilor cu demenţă de tip Alzheimer constituie o problemă de asistenţă medico-socială, costisitoare, cu mijloace de diagnostic şi echipe specializate de îngrijire, cu respectarea multiplelor probleme etice care apar în cursul evoluţiei: comunicarea diagnosticului, conducerea mijloacelor de transport, participarea voluntară la cercetare, testarea genetică, limita supravieţuirii şi stadiul final (10, 11). Mijloacele de tratament simptomatic, bazat pe înlocuirea neurotransmiţătorilor prin stimularea sintezei acetilcholinei şi administrarea de monoamine, neuropeptide, activatori de metabolism, nu au dat rezultatele scontate.

Cunoaşterea metabolismului amiloidului (21), a mecanismului de depunere a aminoacizilor excitotoxici care pot acţiona ca neurotoxine, a stresului oxidativ, a factorilor de creştere a nervilor constituie arii de cercetare, ca şi de studii epidemiologice prospective asupra factorilor de risc genetici şi asupra interacţiunii acestora cu cei proveniţi din mediul ambiental.

Bibliografie

1. Antuono P., Beyer J.: The burden of dementia. A medical and research perspective; *Theoretical Med. Bioethics*, 1999, 20, l, 3-13.
2. Bertram L., Busch R., Spiegl M. *et al.*: Paternal age is a risk factor for Alzheimer disease in the absence of a major gene; *Neurogenetics*, 1998, 1, 4, 277-280.
3. Bickel H.: Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany; *Gesundheitswesen*, 2000, 62, 4, 211-218.
4. Blacker D., Wilcox M.A., Laird N.M. *et al.*: Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease; *Nature Genetics*, 1998, 19, 4, 357-360.
5. Christen Y.: Oxidative stress and Alzheimer disease; *Amer. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71, 2, S621-S629.
6. Cohen C.A., Whitehouse P.J., Post S.G. *et al.*: Ethical issues in Alzheimer disease: the experience of a national Alzheimer society task force; *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 1999, 13, 2, 66-70.
7. Devi G., Ottman R., Tang M.X. *et al.*: Familial aggregation of Alzheimer disease among whites, African Americans, and Caribbean Hispanics in northern Manhattan; *Arch. Neurol.*, 2000, 57, 1, 72-77.
8. Evans D., Ganguli M., Harris T. *et al.*: Occupational risk factors for Alzheimer disease: a case-control study; *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 1997, 11, 1, 21-27.
9. Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A. *et al.*: The preclinical phase of Alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort; *Arch. Neurol.*, 2000, 57, 6, 808-813.
10. Fisk L.D., Sadovnick A.D., Cohen C.A. *et al.*: Ethical guidelines of the Alzheimer Society of Canada; *Canadian J. Neurol. Sci.*, 1998, 25, 3, 242-248.
11. Forbes D.A.: Strategies for managing behavioural symptomatology associated with dementia of the Alzheimer type: a systematic overview; *Canadian J. Nur. Res.*, 1998, 30, 2, 67-86.
12. Forsyth E., Ritzline P.D.: An overview of the etiolotgy, diagnosis, and treatment of Alzheimer disease; *Physical Ther.*, 1998, 78, 12, 1325-1331.
13. Gillette-Guyonnet S., Nourhashemi F., Andrieu S. *et al.*: Weight loss in Alzheimer disease; *Amer. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71, 2, S637-S642.
14. Graves A.B., Rosner D., Echeverria D. *et al.*: Occupational exposure to electromagnetic fields and Alzheimer disease; *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 1999, 13, 3, 165-170.
15. Growdon J.H.: Biomarkers of Alzheimer disease; *Arch. Neurol.*, 1999, 56, 3, 281-283.
16. Horsma H.G.: High school genetics education and Alzheimer disease; *Genetic Testing*, 1999, 3, 1, 147-153.
17. McConnell L.M.: Understanding genetic testing for Alzheimer disease: medical and epidemiological background; *Genetic Testing*, 1999, 3, 1, 21-27.
18. Monique M.B., Breteler J.J., Claus C.M. *et al.*: Epidemiology of Alzheimer Disease; *Epidemiol. Rev.*, 1992, 14, 59-81.
19. Munoz D.G., Ganapathy Gr., Eliasziw M., Hachinski V.: Educational attainment and socioeconomic status of patients with autopsy-confirmed Alzheimer disease; *Arch. Neurol.*, 2000, 57, 1, 85-89.
20. Nourhashemi F., Gillette-Guyonnet S., Andrieu S. *et al.*: Alzheimer disease: protective factors; *Amer. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71, 2, S643-S649.
21. Orpiszewski J., Schormann N., Kluve B. *et al.*: Protein ageing hypothesis of Alzheimer disease; *FASEB J.*, 2000, 14, 9, 1255-1263.
22. Roman G.C.: A historical review of the concept of vascular dementia: lessons from the past for the future; *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 1999, 13 (Suppl. 3), S4-S8.
23. Skoog I., Gustafson D.: HRT and dementia; *J. Epidemiol. Biost.*, 1999, 4, 3, 227-251.
24. Small B.J., Fratiglioni L., Viitanen M. *et al.*: The course of cognitive capacity in preclinical Alzheimer disease: three-and 6-year follow-up of a population-based sample; *Arch. Neurol.*, 2000, 57, 6, 839-844.
25. George St., Hyslop P.H.: Molecular genetics of Alzheimer disease; *Seminars Neurol.*, 1999, 19, 4, 371-383.
26. Urakami K., Adachi Y., Wakutani Y. *et al.*: Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan; *Dementia Geriatric Cognitive Disord.*, 1998, 9, 5, 294-298.
27. Wettstein A.: Epidemiology of dementia and regional health care concepts for dementia patients and relatives; *Therapeutische Umschau*, 1999, 56, 2, 69-73.
28. Wilson R.S., Bennett D.A., Gilley D.W. *et al.*: Progression of parkinsonism and loss of cognitive function in Alzheimer disease; *Arch. Neurol.*, 2000, 57, 6, 855-860.
29. Wu Z., Kinslow C., Pettigrew K.D. *et al.*: Role of familial factors in late-onset Alzheimer disease as a function of age; *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 1998, 12, 3, 190-197.

Bibliografie

1. Antonelli Incalzi R. [illegible] The burden of dementia: A medical and research perspective. Theoretical Med. Bioethics, 1999, 20, [illegible]
2. Bertram L., Busch R., Spiegl M. et al. Paternal age is a risk factor for Alzheimer disease in the absence of a major gene. Neurogenetics, 1998, 1, 4, 277-280.
3. Bickel H. Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany. Gesundheitswesen, 2000, 62, 4, 211-218.
4. Blacker D., Wilcox M.A., Laird N.M. et al. Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease. Nature Genetics, 1998, 19, 4, 357-360.
5. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. Am. J. Clin. Nutr., 2000, 71, 2, 621S-629S.
6. Cohen C.A., Whitehouse P.J., Post S.G. et al. Ethical issues in Alzheimer disease: the experience of a national Alzheimer society task force. Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 1999, 13, 2, 66-70.
7. Devi G., Ottman R., Tang M.X. et al. Familial aggregation of Alzheimer disease among whites, African Americans, and Caribbean Hispanics in northern Manhattan. Arch. Neurol., 2000, 57, 1, 72-77.
8. Evans D., Ganguli M., Harris T. et al. [illegible] risk factors for Alzheimer disease in [illegible]. Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 1999, 13, [illegible]
9. Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A. et al. The preclinical phase of Alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. Arch. Neurol., 2000, 57, 6, 808-813.
10. Fisk J.D., Sadovnick A.D., Cohen C.A. et al. Ethical guidelines of the Alzheimer Society of Canada. Can. J. Neurol. Sci., 1998, 25, 3, 242-248.
11. Forbes D.A. Strategies for managing behavioural symptomatology associated with dementia of the Alzheimer type: a systematic overview. Can. J. Nurs. Res., 1998, 30, 2, 67-86.
12. [illegible] P.D. A comprehensive review of the etiology, diagnosis, and treatment of Alzheimer disease. Physician [illegible], 1998, [illegible]
13. Gillette-Guyonnet S., Nourhashémi F., Andrieu S. et al. Weight loss in Alzheimer disease. Am. J. Clin. Nutr., 2000, 71, 2, 637S-642S.
14. Graves A.B., Rosner D., Echeverria D. et al. Occupational exposure to electromagnetic fields and Alzheimer disease. Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 1999, 13, 3, 165-170.
15. Growdon J.H. Biomarkers of Alzheimer disease. Arch. Neurol., 1999, 56, 3, 281-283.
16. [illegible] Molecular genetics, apolipoprotein [illegible] and Alzheimer disease. [illegible]
17. [illegible] Testing for [illegible] Alzheimer disease: medical and epidemiological background. Genetic Testing, 1999, 3, 1, 121-128.
18. [illegible] R., Breitner J.C., [illegible] The descriptive epidemiology of Alzheimer Disease. Epidemiol. Rev., 1992, 14, 59-82.
19. [illegible] statement and [illegible] patients with [illegible] Alzheimer disease. [illegible], 2000, [illegible], 85-89.
20. Nourhashémi F., Gillette-Guyonnet S., Andrieu S. et al. Alzheimer disease: protective factors. Am. J. Clin. Nutr., 2000, 71, 2, 643S-649S.
21. [illegible] Protein ageing hypothesis of Alzheimer disease. [illegible], 2000, [illegible]
22. Román G.C. A historical review of the concept of vascular dementia: lessons from the past for the future. Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 1999, 13, Suppl. 3, S4-8.
23. [illegible]
24. Small B.J., Fratiglioni L., Viitanen M. et al. The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: three- and 6-year follow-up of a population-based sample. Arch. Neurol., 2000, 57, 6, 839-844.
25. George-Hyslop P.H. Molecular genetics of Alzheimer disease. [illegible], 2000, 47, [illegible]
26. [illegible] Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 1998, 9, [illegible], 294-298.
27. [illegible] Epidemiology of dementia and regional health care concepts of dementia patients and relatives. [illegible], 1999, [illegible]
28. Wilson R.S., Bennett D.A., Gilley D.W. et al. Progression of parkinsonism and loss of cognitive function in Alzheimer disease. Arch. Neurol., 2000, 57, 6, 855-860.
29. Wu Z., Kinslow C., Pettigrew K.D. et al. Role of familial factors in late-onset Alzheimer disease as a function of age. Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 1998, 12, 3, 190-196.

Index

D

F

T

U

V

W

Y

Z

În colecţia **BIOS**

au apărut:

Aurel Ivan, Doina Azoicăi – *Vaccinologie*
(red.) Vasile Mihăescu – *Psihosomatică şi psihoterapie*
M. Wirsching şi V. Mihăescu – *Psihoterapia încotro ?*
Marius V. Cîrlan – *Elemente de genetică animală normală*
Ioan Bostaca – *Diabetul zaharat*
Susan McDaniel, Jeri Hepworth, William J. Doherty, Vasile Mihăescu – *Psihoterapia ca sistem*
George Popa – *Vademecum de urgenţe medicale*
Aurel Ivan, Doina Azoicăi, Raluca Grigorescu – *Epidemiologie generală şi specială*
Mihai Nechifor – *Lipoxine, hepoxiline, izoprostani – implicaţii normale, patologice şi terapeutice*
Ioan Bostaca, Eduard Dabija – *Dicţionar de medicamente în cardiologie '97*
C.D. Popescu – *Îmbătrânirea creierului şi a sistemului său arterial*
Iuliana Popovici, Dumitru Lupuleasa – *Tehnologie farmaceutică*
Marius V. Cîrlan – *Elemente de genetică animală patologică*
Doina Azoicăi – *Ancheta epidemiologică în practica medicală*
Corneliu Aldescu – *Radiologie pentru studenţi şi medici stomatologi*
Victoria Hîrjău, Dumitru Lupuleasa, Ana Maria Dumitrescu – *Dermo-cosmetologie*
Ioan Bostaca – *Diabetul zaharat* (ediţia a III-a, revăzută şi adăugită)
Gheorghe Scripcaru, Aurora Ciucă, Vasile Astărăstoae, Călin Scripcaru – *Bioetica, ştiinţele vieţii şi drepturile omului*
(red.) Cezar Daniil – *Metode şi tehnici în röntgendiagnostic*
Lucian Miron – *Cancerul de testicul*
Florin Mitu – *Insuficienţa cardiacă ischemică*
Ioan Bostaca – *Cheile diagnosticului în clinica medicală*
(red.) Mircea Covic, Adrian Covic – *Boala polichistică renală autosomal dominantă (ADPKD)*
Ostin C. Mungiu – *Algeziologie generală*
Gheorghe Dănilă – *Vademecum medicamentorum*
Ioan Zanc, Iustin Lupu – *Sociologie medicală. Teorie şi aplicaţii*
(red.) Eusebie Zbranca – *Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine*
Almoş Bela Trif, Vasile Astărăstoae – *Responsabilitatea juridică medicală în România. Premise pentru un viitor drept medical*
Evelina Moraru – *Hepatita cronică la copil*
Ioan Bostaca, Eduard Dabija – *Dicţionar de medicamente în cardiologie 2000-2001*
Mihai Pricop – *Oncologie ginecologică clinică*
(red.) Ostin C. Mungiu – *Algeziologie specială*
George I.M. Georgescu, Cătălina Arsenescu – *Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore*
Gheorghe Scripcaru, Vasile Astărăstoae, Petru Boişteanu, Vasile Chiriţă, Călin Scripcaru – *Psihiatrie medico-legală*
Eugen Târcoveanu – *Elemente de chirurgie laparoscopică*
Gabriel Ungureanu, Maria Covic – *Terapeutică medicală*
Simona Stolnicu, Doina Rădulescu, Simona Mocan – *Atlas color de histopatologie + CD-ROM*

Dunărea G. Ionescu, Victor Diaconescu, Ostin C. Mungiu – *Evaluarea durerii – Algeziologie experimentală 2001*

A. Hufschmidt, C.H. Lücking – *Neurologie integrală*

(red.) Ostin C. Mungiu – *Tratat de algeziologie*

Cristina-Maria Gavrilescu, Ostin C. Mungiu – *Farmacoepidemiologie*

(red.) Aurel Ivan – *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*

în pregătire:

Ioan Bostaca, Carol Marcu – *Diagnostic electrocardiografic*

www.polirom.ro

Redactor: Lucian Teodorovici
Tehnoredactor: Paul Păduraru

Bun de tipar: septembrie 2002. Apărut: 2002
Editura Polirom • B-dul Copou, nr. 4, P.O. Box 266,
6600, Iaşi, Tel. & Fax (0232) 214.100; (0232) 214.111;
(0232) 217.440 (difuzare); E-mail: office@polirom.ro
Bucureşti, B-dul I.C. Brătianu nr. 6, et. 7, ap. 33, O.P. 37;
P.O. Box 1-728, 70700; Tel.: (021) 313.89.78, E-mail: polirom@dnt.ro

Tiparul executat la S.C. LUMINA TIPO s.r.l.
str. Luigi Galvani nr. 20 bis, sect. 2, Bucureşti
Tel./Fax: 211.32.60, 212.29.27, E-mail: lumina-lex@fx.ro

929.000 lei



Editura POLIROM
ISBN: 973-681-116-6